



*Departamento de Medicina y Cirugía*

*Facultad de Medicina*

*Universidad Autónoma de Madrid*

**COMPORTAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN  
PACIENTES EN HEMODIÁLISIS**

Memoria presentada por

**María Soledad Pizarro Sánchez**

para optar al Grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid

**Directores de Tesis:** Dr. Emilio González Parra y Dr. Alberto Ortiz Arduán



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quería agradecer esta tesis a mis padres, que me han apoyado en toda mi carrera profesional y en mi vida personal; siempre estando ahí y ayudándome en todo lo que he necesitado, inculcándome desde siempre la importancia de la responsabilidad del trabajo, la perseverancia para conseguir lo que me proponga y ser una buena persona.

En segundo lugar a mis directores; Emilio González Parra que sin él esta tesis no hubiese sido posible. Gracias a su perseverancia, sus ganas y su confianza que siempre ha tenido en mí. También a Alberto Ortiz por su sabiduría y sus buenos consejos que me han guiado en mi formación en la Nefrología.

No puedo dejar atrás a mis compañeros del Hospital Rey Juan Carlos (Laura, María, Marisol, Simona y Saúl) que han estado apoyándome en todo lo que he necesitado en estos últimos meses.

También quiero agradecerles a todos mis amigos que han estado junto a mí en estos meses, y que de una forma u otra me han animado a continuar trabajando en este proyecto.

Y por último, y no por ello menos importantes a todos mis compañeros de la Fundación Jiménez Díaz, nefrólogos, residentes, enfermeros, auxiliares como Carolina, Ana, Catalina, Bea, Vanessa, Laura, Paula, ...que me han visto crecer como profesional y como persona; y soy lo que soy gracias a ellos.

# ABREVIATURAS

**ACE2** (enzima convertidora de angiotensina 2)

**ADN** (ácido desoxirribonucleico)

**ARA 2** (antagonistas de los receptores de la angiotensina 2)

**ARNm** (ácido ribonucleico mensajero)

**ASN** (Sociedad Americana de Nefrología)

**Ca** (calcio)

**CAD** (cetoacidosis diabética)

**CDC** (Centro de Control de Enfermedades)

**DD** (Dímero D)

**DL** (dislipemia)

**DM** (diabetes mellitus)

**DP** (diálisis peritoneal)

**ELISA** (ensayos de inmunoabsorción vinculados a enzimas)

**ERC** (enfermedad renal crónica)

**ERCT** (enfermedad renal crónica terminal)

**Filtrado glomerular** (FG)

**FRCSE** (Fundación Renal Centro Santa Engracia)

**FRCV** (Factores de riesgo cardiovascular)

**GGT** (Gamma glutamil transpeptidasa).

**GOT** (glutamato-oxalacetato transaminasa)

**GPT/ALT** (Alanina aminotransferasa)

**Hb** (hemoglobina)

**HD** (hemodiálisis)

**HTA** (hipertensión arterial)

**ICTV** (Comité Internacional de Taxonomía de Virus)

**IECA** (inhibidores de la renina angiotensina)

**IgG** (inmunoglobulina G)

**IgM** (inmunoglobulina M)

**IL-6** (Interleucina 6)

**IMC** (índice de masa corporal)

**INR** (International Normalized Ratio)

**ISN** (Sociedad Internacional de Nefrología)

**IV** (intravenosos)

**K** (potasio plasmático)

**LDH** (lactato deshidrogenasa)

**mAb** (anticuerpo monoclonal humanizado)

**MAC** (complejo de ataque de membrana)

**MERS-CoV** (síndrome respiratorio del Medio Oriente)

**Mg** (magnesio)

**Na** (sodio)

**OMS** (Organización Mundial de la Salud)

**P** (fósforo)

**PCR** (reacción en cadena de la polimerasa)

**POCT** (pruebas de punto de atención)

**Proteína C Reactiva de alta sensibilidad** (PCRhs)

**PTH** (parathormona)

**SARS** (síndrome respiratorio agudo severo)

**SDRA** (síndrome distrés respiratorio agudo)

**SEN** (Sociedad Española de Nefrología)

**SOMANE** (Sociedad Madrileña de Nefrología)

**TAC** (Tomografía axial computarizada)

**Tn I** (Troponina I)

**TRS** (terapia de sustitución renal)

**TSAT** (saturación de transferrina)

**TX** (trasplante)

**UCI** (Unidad de Cuidados Intensivos)

**UHFJD** (Hospital Fundación Jiménez Díaz)

**VCM** (volumen corpuscular medio)

**VTE** (tromboembolismo venoso)

## ÍNDICE

---

# ÍNDICE

<b>RESUMEN/ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
1. SARS-CoV-2 .....	7
1.1 Historia .....	7
1.2 Estructura .....	8
1.3 Transmisión .....	9
1.4 Mecanismo de entrada del SARS-CoV-2 .....	10
1.5 Manifestaciones clínicas .....	11
1.6 Diagnóstico .....	13
1.7 Vacunación frente al SARS-CoV-2 .....	14
2. COVID-19 en hemodiálisis .....	17
2.1 COVID-19 en la enfermedad renal crónica .....	17
2.2 Epidemiología del COVID-19 en hemodiálisis .....	19
2.3 Pronóstico .....	25
2.4 Diagnóstico .....	26
2.5 Tratamiento .....	26
<b>HIPÓTESIS y OBJETIVOS .....</b>	<b>35</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>39</b>
1. Poblacion estudiada .....	41
1.1 Ámbito de estudio .....	41
1.2 Diseño del estudio .....	41
1.3 Población estudiada .....	41
1.4 Criterios usados para sospechar COVID-19 .....	42
2. Variables analizadas .....	43
2.1 Variables clínicas analizadas .....	43
2.2 Exploración física .....	45
2.3 Variables analíticas estudiadas .....	45
2.4 Método de detección COVID 19 .....	49
2.5 Pruebas complementarias .....	51
3. Actitudes ante pacientes con COVID-19 .....	52
3.1 Medidas de prevención tomadas en la Unidad .....	52
4. Análisis estadístico .....	53
5. Aspectos éticos .....	53

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
1. Epidemiología de COVID-19 en pacientes en hemodiálisis .....	57
1.1 Pacientes con PCR positiva y con PCR negativa .....	59
1.2 Sintomáticos frente asintomáticos.....	69
2. Evolución a 6 meses de los pacientes con COVID-19 en hemodiálisis.....	73
2.1 Evolución clínica .....	73
2.2 Evolución serológica .....	76
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>79</b>
1. Análisis del paciente en hemodiálisis frente al SARS-COV2 en nuestra unidad de hemodiálisis.....	81
2. Características e incidencia de sintomáticos frente asintomáticos .....	85
3. Evolución a medio plazo de COVID-19 en pacientes en hamodiálisis.....	87
3.1 Síndrome post COVID en pacientes en hemodiálisis.....	90
3.2 Mantenimiento de la serología anti-SARS-CoV-2 en población general .....	92
3.3 Mantenimiento de la serología anti-SARS-CoV-2 en pacientes en hemodiálisis .....	92
3.4 Persistencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 a 6 meses de pacientes en hemodiálisis .....	94
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>97</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>103</b>
 <b>ANEXOS .....</b>	 <b>115</b>
ANEXO 1. Protocolo asistencial COVID-19 V4 de la FJD .....	117
ANEXO 2. PROTOCOLO HEMODIALISIS PARA DIAGNOSTICO COVID-19 (4-20) .....	125
ANEXO 3. PLAN DE ACTUACION DEL CORONAVIRUS EN LA UNIDAD DE DIÁLISIS DE LA FJD	127
ANEXO 4. Estándares de comportamiento para el manejo del coronavirus (SARS-CoV-2) elaborados en diálisis.....	129
ANEXO 5. PROTOCOLO DE SALIDA DE LA SALA DE AISLAMIENTO DE HEMODIÁLISIS PARA PACIENTES COVID-19 .....	131
ANEXO 6. INFORMACION SOBRE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS (3-21).....	132



## **RESUMEN/ABSTRACT**

---

La pandemia producida por el coronavirus SARS-CoV-2 comenzó a finales de diciembre de 2019 en Wuhan, China, y en febrero de 2020 llegó a Madrid. Las grandes comorbilidades que tienen los pacientes en hemodiálisis nos llevaron a diseñar este estudio para ver cómo se comportaba la infección por SARS-CoV-2 en nuestros pacientes. Los pacientes en hemodiálisis tienen una mayor mortalidad por cualquier causa que la general población y la principal causa de muerte es la cardiovascular, seguida de las infecciones. La inmunidad innata y adaptativa alterada en la uremia aumenta el riesgo y gravedad de las infecciones. Estas características de los pacientes en diálisis sugieren que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) puede ser más grave en pacientes en hemodiálisis. La información sobre la evolución clínica de COVID-19 en pacientes en hemodiálisis es escasa. La prevalencia en el grupo de asintomáticos no está bien definida, pero es importante la detección de los mismos ya que son fuente de propagación del virus en las unidades de hemodiálisis.

Presentamos ahora la experiencia en una Unidad de Diálisis española, recogida dos meses después del primer caso COVID-19, y analizar las características clínicas y analíticas, la respuesta inmune a la virus, tratamiento y resultados.

Para ello analizamos 200 pacientes en hemodiálisis, de los cuales se diagnosticó COVID-19 en 50 al inicio, de los cuales 38 fueron PCR positivos, 12 PCR negativos pero con serología positiva para SARS-CoV-2. La edad media fue de 71 años, la tasa de mortalidad global fue de 5/50 (10%). El síntoma más frecuente entre los 50 pacientes fue la fiebre (32%), seguido de una presentación asintomático (24%). Entre los pacientes con PCR positiva, 21 (55%) requirieron ingreso. Analíticamente los pacientes con PCR positiva, tenían niveles más altos de troponina I que los pacientes con PCR negativa, pero no difirieron en los recuentos de linfocitos, los niveles de dímero D o interleucina-6 (IL-6). Un número bajo de linfocitos fue el único parámetro con diferencia estadísticamente significativa entre pacientes COVID-19 hospitalizados y ambulatorios. También se observó mayor linfopenia en el grupo de fallecidos en comparación a los que sobrevivieron.

El número de pacientes con presentación asintomática fue del 24% (12/50). Analíticamente presentaron un recuento de linfocitos y una saturación de oxígeno más altos y niveles más bajos de Troponina I e interleucina-6 que los pacientes sintomáticos.

Se hizo un seguimiento de los 50 pacientes diagnosticados de COVID19 tanto por PCR como anticuerpos y se añadieron 6 pacientes más diagnosticados a principios de mayo 2020 para un total de 56 pacientes. De los 50/56 (89,3%) que se recuperaron de la enfermedad, 9/50

(18%) fallecieron en los 6 meses siguientes y 14/50 (28%) presentaron complicaciones. Las causas de fallecimiento de los pacientes fueron en el postCOVID-19 fueron trombóticas.

En cuanto a la determinación serológica, la primera se realizó en los meses de abril-mayo a 43/56 (76,8%) pacientes, de los cuales 35/43 (81,4%) presentaron IgG anti-SARS-CoV-2 positiva. A los 3 meses, durante el mes de junio, se realizó la segunda serología, en la que participaron 44 pacientes, de los cuales 27/44 (61,4%) presentaron IgG positivas contra el SARS-CoV-2. Por último, se realizó otro estudio serológico a los 6 meses en 41 pacientes, detectando IgG positivas en 27/41 (65,9%). Por lo que el estado de prevalencia en estos pacientes va disminuyendo.

Con los resultados de nuestro estudio se puede concluir la alta prevalencia de comorbilidades, los pacientes en hemodiálisis pueden ser particularmente vulnerables a COVID-19. La linfopenia es un marcador de mal pronóstico en esta población. Es importante el estudio de anticuerpos anti SARS-CoV-2, ya permite diagnosticar paciente infectados con PCR negativas. El síndrome postCOVID-19 es una de las complicaciones tardías y la mayoría fueron de causa trombótica. La población en hemodiálisis tiene una respuesta inmune inadecuada al SARS-CoV-2 y puede que las tasas de respuesta a los programas de vacunación sean inferiores de lo esperado.

# INTRODUCCIÓN

---

La infección por COVID-19 ha supuesto una pandemia mundial que representa la mayor crisis de salud pública mundial desde el brote de influenza pandémica de 1918.

A finales de diciembre de 2019, un grupo de pacientes ingresó en hospitales con un diagnóstico inicial de neumonía de etiología desconocida. Estos pacientes estaban vinculados epidemiológicamente a un mercado mayorista de mariscos y animales en Wuhan, provincia de Hubei, China. Los primeros informes pronosticaron la aparición de un posible brote de coronavirus dada la estimación de un número de reproducción para el nuevo coronavirus 2019. El 11 de febrero de 2020, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró el virus como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Y la OMS anunció la enfermedad epidémica causada por el SARS-CoV-2 como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

El 26 de febrero se confirmó el primer caso de COVID-19 en la Comunidad de Madrid, el 28 había 5 y el día 3 de marzo 56, 5 de ellos graves. Los nefrólogos nos dispusimos a crear protocolos para organización de nuestras unidades de hemodiálisis ya que nuestros pacientes suponen un grupo de riesgo. En Fundación Jiménez Díaz (FJD) el 25 de febrero tomamos medidas drásticas en la unidad cambiando completamente nuestros protocolos para hacer frente a lo que pensábamos iba a ocurrir.

Esta tesis pretende analizar nuestra experiencia y observar lo que hasta ese momento era imprevisible y desconocido, y que ha causado tanta mortalidad. Esperamos que con nuestro análisis ayudemos a mejorar los conocimientos que sobre esta enfermedad y aprender a manejar la infección por COVID-19 en las unidades de diálisis.

## **1. SARS-CoV-2.**

### **1.1 Historia**

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) de 2003 fue atribuido a un virus miembro del subgrupo Beta-coronavirus (SARS-CoV), y los pacientes infectados presentaron síntomas de neumonía con una lesión alveolar difusa, mostrando un cuadro de síndrome distrés respiratorio agudo (SDRA).<sup>1</sup> En 2012 se detectó un nuevo coronavirus que fue denominado MERS-CoV (síndrome respiratorio del Medio Oriente) por estar relacionado con un cuadro de iniciación en países del Oriente Medio. Este virus es un miembro del subgrupo de los beta- coronavirus. La infección de MERS-CoV se presenta como una lesión leve de las vías respiratorias superiores que

progresar a una enfermedad respiratoria grave.<sup>2</sup> Estos dos virus (SARS y MERS) producen un cuadro clínico de neumonía seguido de SDRA e insuficiencia renal. Se ha conocido que el SARS-CoV (2003) infectó a 8098 personas con una tasa de letalidad del 9%, en 26 países del mundo.

A finales de 2019 se inició en China un brote de casos de neumonía con etiología desconocida, relacionada epidemiológicamente con un mercado de mariscos de Wuhan, que infectó rápidamente a más de 50 personas. En este mercado también se venden animales vivos como murciélagos, ranas, serpientes, pájaros, marmotas y conejos. La Comisión Nacional de Salud de China sugirió que el origen de esta neumonía podría ser viral, y como resultado del análisis de aislamientos de los pacientes se identificó un nuevo coronavirus.<sup>3</sup> En un principio se dijo que los pacientes con neumonía inducida por este coronavirus se relacionaban con el mercado de animales vivos o con el consumo de ellos como alimento. Otras investigaciones demostraron que otras personas contrajeron la infección sin relación con el mercado de mariscos, lo cual podría indicar que se presentaba un modo de transmisión propagado de persona a persona, hecho que representa una situación epidemiológica de gran trascendencia local y global. También se pudo establecer que la vía de transmisión era respiratoria, derivada del contacto directo y cercano con una persona infectada que presenta tos y estornudos que liberan gotitas que contienen el virus y que penetran a través de mucosas de la nariz, los ojos o la boca.<sup>4</sup>

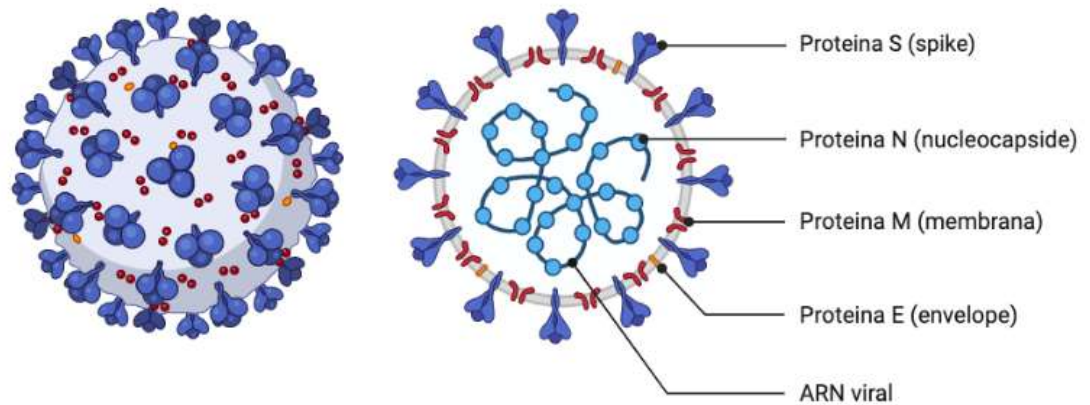
El coronavirus MERS, que surgió en 2012 en Arabia Saudita, también pertenece al betacoronavirus y tiene como hospedero primario a los camellos. Posteriormente se confirmó que los murciélagos son el huésped clave y el medio de transmisión del virus. En el caso de SARS-CoV-2 los murciélagos podrían ser los reservorios clave, razón por la cual se requiere identificar la fuente zoonótica intermedia que causó la transmisión del virus a los humanos (salto de especie).<sup>2</sup>

## 1.2 Estructura

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae, caracterizada por presentar una envoltura en forma de corona de espigas, con un diámetro de 65- 125 nm y un contenido de ARN monocatenario con un tamaño que varía de 26 a 32 kb de longitud. Los subgrupos de esta familia son conocidos como alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ) y delta ( $\delta$ ).

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike), la proteína E (envelope), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocapside). **Imagen 1.**

## Estructura Coronavirus



**Imagen 1.** Estructura coronavirus

La proteína N está en el interior del virión asociada al ARN viral, y las otras tres proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor de las células que infecta y, por lo tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus. Además, es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar.

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) lo designó como SARS-CoV-2 y la enfermedad producida se nominó como COVID-19. Este virus se caracteriza por ser ARN monocatenario, con cápside helicoidal, con envoltura, neumotropismo primario, de transmisión por contacto directo, replicación en el citoplasma de la célula.

### 1.3 Transmisión

El mecanismo de transmisión es la vía por la cual el microorganismo sale de un huésped e ingresa a otro. Las vías de entrada son respiratoria, digestiva, cutánea, genital y placentaria.<sup>5</sup> La COVID-19 es una enfermedad que se transmitió en principio desde un murciélago a un huésped intermediario no bien definido y de este al ser humano, configurando un modo de transmisión de tipo zooantroponótico (enfermedad que se transmite de animales a personas). El mecanismo de la transmisión se ha determinado como contacto directo a través de núcleos

goticulares procedentes de un humano contaminado, independientemente de la sintomatología. La transmisión del SARS-CoV-2 se da de dos maneras:

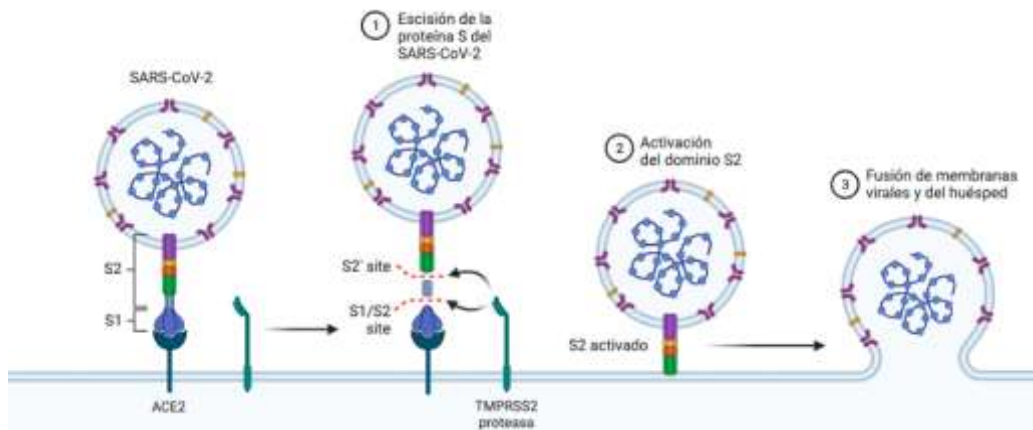
- Por contacto con secreciones de personas infectadas a través de gotas respiratorias de más de 5 micras capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros.
- A través de las manos o los fómites contaminados con estas secreciones y su contacto con la mucosa de la boca, la nariz o los ojos.

No se ha demostrado la transmisión aérea o por aerosoles (capaz de transmitirse a una distancia de más de 2 metros) en el brote de SARS-CoV-2. Se resalta que el período de latencia está definido entre 5 y 14 días.

## 1.4 Mecanismo de entrada del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor para poder infectar a las células que la expresan en la superficie.<sup>6</sup> La ACE2 es un receptor celular expresado en los pulmones, las arterias, el corazón, los riñones y el intestino. ACE2 se une a la proteína viral (S) y constituye el receptor de entrada celular para SARS-CoV-2 en su huésped humano. Más específicamente, la proteína S se divide en dos subunidades, S1 y S2, por una proteasa extracelular. Mientras S1 se une a ACE2, S2 se escinde aún más y es activada por la TMPRSS2 (proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del huésped).<sup>7</sup> Juntas, estas acciones dan como resultado una fusión de la membrana viral del huésped y su genoma de ARN se libera en el citoplasma de la célula huésped (**Imagen 2**). Una vez se completa la unión virus membrana celular, inicia la fusión del virus con esta. El ARN genómico viral se libera en el citoplasma y permite la formación de las poliproteínas (pp) 1a y 1ab, la transcripción de los ARNs subgenómicos y replicación del genoma viral. Seguidamente, el ARN mensajero y las proteínas de nucleocápside se combinan para formar los viriones. Las partículas virales son liberadas por la célula y proceden a infectar nuevas células, en un ciclo repetitivo.<sup>8</sup>





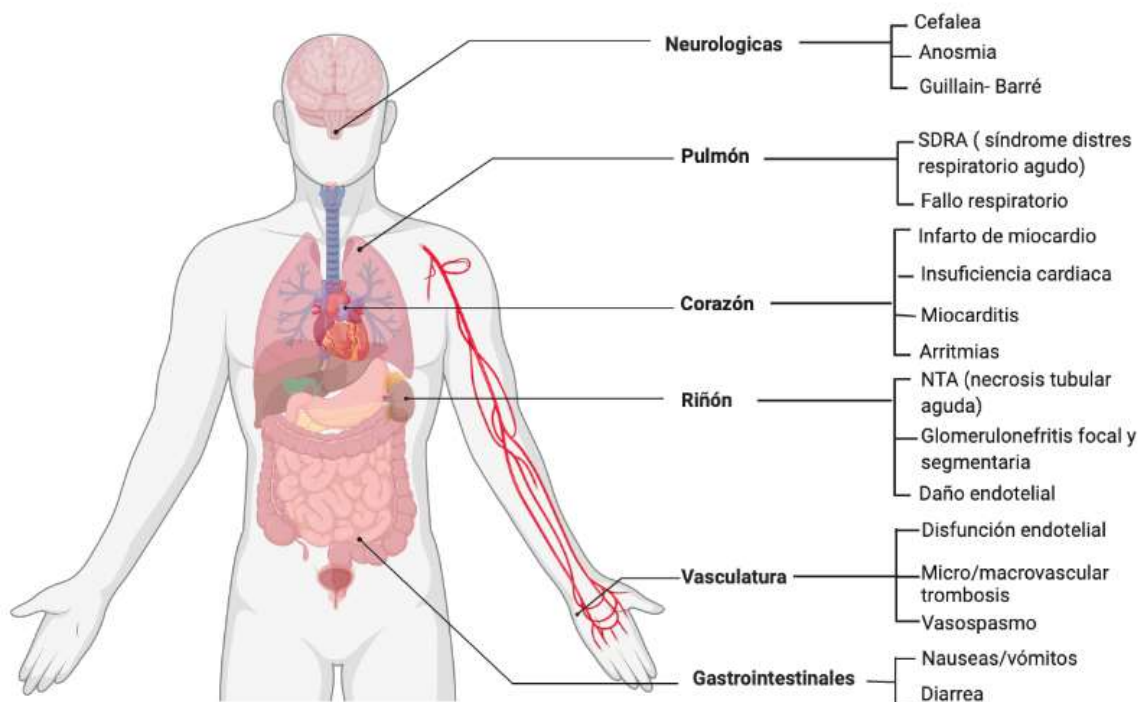
**Imagen 2.** Mecanismo de entrada de SARS-COV2

## 1.5 Manifestaciones clínicas

La afectación principal en el SARS-CoV-2 es la respiratoria, aunque tiene capacidad de infectar numerosos órganos, y muestra una gran diversidad clínica de síntomas y manifestaciones. Los síntomas de la infección por COVID-19 aparecen después de un período de incubación de aproximadamente 5,2 días.<sup>9</sup> Los más comunes al inicio de la enfermedad son fiebre, tos y disnea. Hay pacientes que evolucionan a formas más graves con neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo.<sup>10</sup>

Pero existen muchas formas menos frecuentes que complican el diagnóstico, así como su sospecha. Dentro de las formas frecuentes no respiratorias se encuentran el daño hepático, síntomas neurológicos, insuficiencia renal y los síntomas gastrointestinales. Otra forma frecuente de diagnóstico ha sido la anosmia y ageusia<sup>11</sup> y lesiones cutáneas. Pero preocupan especialmente las manifestaciones vasculares isquémicas, como infarto de miocardio<sup>12 13</sup>, infarto cerebral<sup>13</sup> e intestinal, o incluso tromboembolismo pulmonar severo.<sup>14</sup>

La mayoría de los casos con afectación se han presentado como fracaso renal agudo que suelen ir de leves a moderados. Los hallazgos histológicos más frecuentemente observados en el paciente COVID-19 son necrosis tubular, daño endotelial y trombos de fibrina intracapilares glomerulares.<sup>15</sup> En casos graves, se han visto partículas virales en los túbulos, pero también se han visto en los podocitos. Junto a la necrosis tubular aguda se han detectado síndrome de Fanconi y glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante.<sup>16</sup>



**Imagen 3.** Diferentes manifestaciones más relevantes del SARS-CoV2

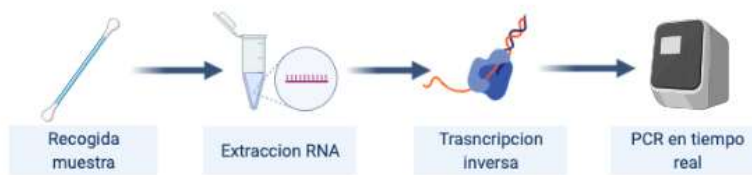
Como se ha comentado previamente, el SARS-CoV-2 se transmite predominantemente a través de gotitas respiratorias y por contacto. Se presume que la replicación viral primaria ocurre en el epitelio de la mucosa del tracto respiratorio superior (cavidad nasal y faringe), con una multiplicación adicional en el tracto respiratorio inferior y la mucosa gastrointestinal, lo que da lugar a una viremia leve. Pocas infecciones se controlan en este punto y permanecen asintomáticas.<sup>17</sup> La transmisión asintomática del SARS-CoV-2 es un problema para controlar la pandemia, ya que parece ser una fuente importante de contagio. Las autoridades chinas comenzaron a publicar cifras diarias el 1 de abril de 2020 sobre el número de nuevos casos de COVID-19 que son asintomáticos, y las cifras del primer día sugieren que alrededor de cuatro de cada cinco infecciones por coronavirus no causaron enfermedad.<sup>18</sup> Es difícil estimar la prevalencia sin realizar test masivos a la población. En algunos estudios realizados en poblaciones institucionalizadas se estima entre un 18% y un 30%.<sup>19,20</sup>

En un reciente estudio, la mayoría de las personas infectadas por el SARS-CoV-2 no mostraron síntomas y su detección contribuyó a la disminución del número de casos. Este estudio demostró que la cantidad de personas con síntomas de COVID-19 disminuyó en más del 90% en 10 días al aislar a las personas que eran sintomáticas y las que eran asintomáticas.<sup>21</sup> El mecanismo por el cual los portadores asintomáticos pueden adquirir y transmitir el coronavirus que causa COVID-19 requiere un estudio más a fondo.<sup>22</sup>

## 1.6 Diagnóstico

La detección rápida y precisa de SARS-CoV-2 es esencial para iniciar el tratamiento adecuado rápidamente, limitar la propagación posterior del virus y, en última instancia, eliminar el virus de la circulación. Los pacientes con COVID-19 presentan una amplia gama de síntomas (por ejemplo, tos, fiebre y disnea) similares a la gripe u otras infecciones respiratorias y, por lo tanto, no se pueden utilizar para un diagnóstico preciso.<sup>23</sup> En la actualidad, el diagnóstico preciso y rápido ha evolucionado como herramienta para detectar este nuevo coronavirus. Los enfoques moleculares son los métodos de primera línea para confirmar casos sospechosos. La detección de la presencia de ácidos nucleicos del COVID-19 en la muestra del paciente por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica más útil para el diagnóstico de este proceso y, por tanto, debe ser considerada el procedimiento de elección y de referencia. Al igual que con otros virus emergentes, el desarrollo de métodos para detectar anticuerpos y antígenos virales comenzó después de la identificación del genoma viral. De hecho, la secuencia genómica del SARS-CoV-2 se publicó en bases de datos publicados el 10 de enero de 2020, que facilitó el desarrollo de protocolos PCR de laboratorio estandarizados para COVID-19 en enero de 2020.<sup>24</sup> Esto fue seguido por el lanzamiento de una gama de ensayos comerciales basados en PCR para el SARS-CoV-2 en los últimos 3 meses.<sup>25</sup>

Otra opción son las pruebas serológicas o de anticuerpos, que son útiles y ventajosas ya que son rápidas y tienen un alto rendimiento. Sobre todo, en casos en los que la PCR puede tener falsos negativos. La prueba de anticuerpos es útil también para ver la prevalencia general de la población en términos de pacientes con síntomas leves o sin síntomas. Actualmente, se usan tecnologías de identificación inmunológica (pruebas de punto de atención (POCT) de IgM/IgG y ensayos de inmunoabsorción vinculados a enzimas (ELISA)) para SARS-CoV-2, con tasas de detección superiores a las de los enfoques de detección de ácido nucleico (**Imagen 4**).

**TEST PCR:****TEST SEROLOGICO:**

**Imagen 4.** Diferentes técnicas para diagnóstico de SARS-CoV2

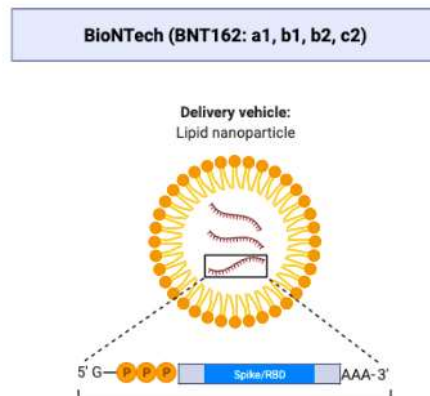
Como método diagnóstico una combinación de radiografías de tórax, tomografías computarizadas torácicas, pruebas PCR repetidas y serologías puede ser útil para individuos con una alta sospecha clínica de infección SARS-CoV2.

## 1.7 Vacunación frente al SARS-CoV-2

La vacunación se puede utilizar para prevenir infecciones o para reducir la gravedad de la enfermedad, la diseminación del virus y, por lo tanto, la transmisión, ayudando así a controlar los brotes de SARS-CoV-2. Se han empleado múltiples estrategias para generar vacunas frente al SARS-CoV-2, incluidas vacunas basadas en ADN y ARN, vacunas contra vectores virales, vacunas contra el virus inactivadas, vacunas contra el virus vivas atenuadas y vacunas contra proteínas recombinantes. Según informes de la OMS, hay más de 100 vacunas contra el SARS-CoV-2 en diversas etapas de desarrollo.

Las **vacunas de ARNm** son una nueva modalidad vacunal emergente en la que los pacientes son tratados con oligonucleótidos de ARNm que codifican el antígeno de interés<sup>26</sup> Las ventajas potenciales del enfoque del ARNm para las vacunas profilácticas incluyen la capacidad de imitar la infección natural para estimular una respuesta inmune más potente, combinando múltiples ARNm en una sola vacuna, el descubrimiento rápido para responder a las amenazas pandémicas emergentes y la agilidad de fabricación derivada de la naturaleza de la plataforma del diseño y producción de la vacuna de ARNm.<sup>27</sup> Moderna y el Centro de Investigación de

Vacunas y Enfermedades Infecciosas de EEUU (NIAID) han colaborado para desarrollar vacunas contra el ARNm (ARNm-1273) para SARS-CoV-2. mRNA-1273 codifica una forma estabilizada de prefusión de la proteína S del SARS-CoV-2. La vacuna consiste en el ARNm dentro de nanopartículas lipídicas. BioNTech y Pfizer también han desarrollado otra vacuna contra el ARNm (BNT162).



**Imagen 5.** Vacuna contra ARNm.

**Las vacunas de ADN** son apropiadas para enfermedades infecciosas emergentes porque permiten el diseño rápido de múltiples candidatos para nuevos antígenos. Inovio Pharmaceuticals fue el primero en avanzar en su vacuna (INO-4700) contra el MERS-CoV, un coronavirus relacionado, a ensayos clínicos, y ha desarrollado una vacuna de ADN (INO-4800) para prevenir la infección por SARS-CoV-2. INO-4800 induce la activación de células T mediante la entrega de plásmidos de ADN que codifica la proteína S del SARS-CoV-2.<sup>28</sup>

**Las vacunas vectoriales virales**, que funcionan como sistemas de expresión y administración de genes virales, se basan en un genoma viral huésped, y un genoma viral no relacionado que carece de elementos de embalaje está diseñado para codificar componentes antigénicos del virus de interés para provocar una respuesta inmune. Debido a que las vacunas contra vectores virales persisten en el huésped como material genético, infectan directamente las células que presentan antígenos y tienen una fuerte inmunogenicidad, induciendo eficientemente respuestas inmunes mediadas por células B y células T. Además, las vacunas contra vectores virales pueden dar lugar a anticuerpos de alto nivel. Se han desarrollado varios vectores de virus diferentes como vacunas SARS-CoV-2. CanSinoBIO y el Instituto de Biotecnología de Pekín (BIB) han colaborado para desarrollar una nueva vacuna contra el coronavirus basada en vectores tipo 5 ("Ad5-nCoV"). Esta es actualmente la primera nueva vacuna contra el coronavirus para COVID-19 que ha progresado a esta etapa en China. En

humanos por primera vez en humanos demostró que la vacuna Ad5-nCoV es tolerable e inmunogénica en adultos sanos,<sup>29</sup> con respuestas humores específicas contra el SARS-CoV-2 alcanzando su punto máximo en el día 28 de postvacunación y respuestas rápidas específicas de células T observadas en el día 14.

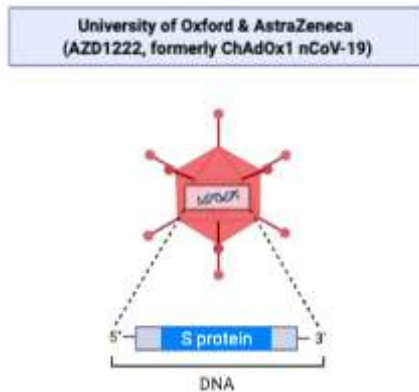


Imagen 6. Vacuna vectorial viral.

**Las vacunas contra el virus inactivadas** utilizan sustancias químicas (formalina,  $\beta$ -propiolactona o dietilpirocarbonato) o el calor para hacer que el genoma viral no sea infeccioso manteniendo la estructura de virión, preservando así la antigenicidad pero eliminando el potencial de causar infección productiva. Por lo tanto, en teoría, las vacunas contra el virus inactivadas se preparan fácilmente y son antígenicamente similares a los virus vivos. Se ha constatado que estas vacunas son eficaces y seguras para la prevención de enfermedades causadas por virus como el poliovirus y el virus de la gripe<sup>30</sup> Varios institutos están desarrollando vacunas de SARS-CoV-2 INACTIVADO, como el Instituto de Productos Biológicos de Beijing y el Instituto Wuhan de Productos Biológicos.<sup>31</sup> Sinovac ha desarrollado otra vacuna inactivada.<sup>32</sup>

**Otros enfoques de vacunación** incluyen vacunas con virus atenuados que se producen reduciendo o eliminando la virulencia de un virus vivo, normalmente utilizando mutagénesis impulsada por productos químicos o dirigida por el sitio. Por lo tanto, el virus es capaz de infección productiva, pero la enfermedad resultante se disminuye o se elimina. Las vacunas con atenuación real pueden provocar respuestas inmunes innatas y adaptativas, y la protección puede ser de por vida. Además, su producción es barata. Codagenix y el Instituto Sérico de la India están utilizando la desoptimización viral para sintetizar vacunas "racionalmente diseñadas" y atenuadas en vivo contra el coronavirus emergente. Las vacunas basadas en proteínas recombinantes son ventajosas sobre otros tipos de vacunas, ya que son seguras y tienen pocos efectos secundarios, induciendo el sistema inmunitario sin la introducción de virus infecciosos.

Un ejemplo es la vacuna NVX-CoV2373 desarrollada por Novavax, que se encuentra en la fase clínica.<sup>33</sup>

## 2. COVID-19 EN HEMODIALISIS

### 2.1 COVID-19 en la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública importante. Según datos del estudio EPIRCE,<sup>34</sup> afecta aproximadamente al 10% de la población adulta española y a más del 20% de los mayores de 60 años y, además, seguramente está infradiagnosticada. La ERC se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, estas alteraciones son:<sup>35</sup>

- Filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Albuminuria > 30 mg/dl
- Alteraciones en el sedimento urinario
- Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
- Alteraciones estructurales histológicas
- Alteraciones estructurales en pruebas de imagen
- Trasplante renal

La gravedad de la ERC se ha clasificado en 5 categorías o grados en función del FG y 3 categorías de albuminuria, como se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación en grados de la enfermedad renal crónica

Categoría filtrado glomerular		
Categoría	FG	Descripción
G1	> 90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	<15	Fallo renal
Categoría albuminuria		
Categoría	Cociente albuminuria/creatinina	Descripción
A1	<30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	>300	Muy elevada

Los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) son particularmente vulnerables al COVID-19 grave por el hecho de tener enfermedad renal.<sup>36</sup> Además, esta con frecuencia se

asocia a edad avanzada y la alta frecuencia de comorbilidad, como diabetes e hipertensión, en esta población.<sup>37</sup> En un estudio, por ejemplo, casi un tercio de los pacientes hospitalizados de diálisis con COVID-19 murieron. En otro estudio, la mitad de los pacientes con diálisis en estado crítico murieron dentro de los 28 días posteriores al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).<sup>38</sup> Finalmente, en 17 millones de ingleses, la diálisis fue la comorbilidad que más aumentó en riesgo de COVID-19 letal en un análisis ajustado para múltiples covariables.<sup>39</sup>

Los pacientes con diálisis también pueden tener una presentación clínica diferente en comparación con los pacientes sin enfermedad renal preexistente. Como ejemplo, los pacientes con diálisis son más propensos a tener alteración del estado mental y enfermedad gastrointestinal<sup>38</sup> y menos propensos a tener síntomas respiratorios (por ejemplo, tos o dificultad para respirar) o fiebre.<sup>38</sup>

Desde un primer momento se ha tenido en cuenta el potencial riesgo de contagio de estos pacientes. En primer lugar, deben acudir una media de tres veces semana a los centros de diálisis, lugar que puede representar un riesgo como vector potencial en la propagación de esta infección. A esto añadimos el riesgo que conlleva el transporte comunitario hasta las unidades de diálisis.<sup>40</sup> En segundo lugar, presentan alteraciones de la inmunidad innata y adaptativa propia de la uremia que incrementa el riesgo de infección y de su gravedad.<sup>41</sup>

Además, COVID-19 se podría presentar con más gravedad debido a su estado inmunosupresión y coexistencia de otras comorbilidades. Las infecciones y la muerte de causa cardiovascular están interrelacionadas, de manera que la muerte por causa cardiovascular se incrementa notablemente después del diagnóstico de infecciones respiratorias, especialmente en los primeros días de infección tanto en la población general, como en los pacientes en diálisis.<sup>42</sup> Por ello las diferentes Sociedades de Nefrología<sup>43</sup> han desarrollado pautas para la prevención, mitigación y contención en los centros de hemodiálisis. Todas las recomendaciones están basadas en evitar el contagio y en la detección temprana de la infección por SARS-CoV-2 basada en la sintomatología de los pacientes.

Desde el comienzo de casos una de las obsesiones en las Unidades de diálisis, ha sido el diagnóstico precoz de la infección y evitar que la unidad de diálisis fuera un lugar de transmisión de la enfermedad.



## 2.2 Epidemiología del COVID-19 en hemodiálisis

La incidencia de COVID-19 entre los pacientes con diálisis es mayor, pero refleja en gran medida la población general dentro de una región determinada. Esto se ilustra en los siguientes estudios:

- En un estudio de Estados Unidos de más de 28.000 pacientes seleccionados al azar de aproximadamente 1300 instalaciones de diálisis, entre el 8 y el 9 por ciento de las muestras de sangre resultaron positivas para el anticuerpo SARS-CoV-2.<sup>44</sup> Había una mayor probabilidad de positividad de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 entre los residentes de vecindarios que eran mayoritariamente negros e hispanos (dos o tres veces más altos), de menores ingresos (dos veces más altos) y más densamente poblados (diez veces más altos).
- En un estudio del registro francés con datos recopilados de las 1245 unidades de diálisis en el país, aproximadamente el 3% de los pacientes recibieron COVID-19.<sup>45</sup> La prevalencia varió entre <1 y 10 por ciento dependiendo de la región en Francia.
- En un estudio español de 192 pacientes con diálisis que se sometieron a pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para el SARS-CoV-2, el 19 por ciento dio positivo (12 por ciento fueron sintomáticos).<sup>40</sup> Los factores de riesgo para COVID-19 identificados en este estudio incluyeron compartir el transporte al centro de diálisis, vivir en un asilo de ancianos y ser hospitalizado dentro de las dos semanas previas a la prueba.

La mortalidad entre los pacientes con diálisis con COVID-19 fue de aproximadamente el 20% en dos estudios grandes,<sup>44</sup> y subió hasta el 32% en un estudio de un área donde la prevalencia regional de COVID-19 era alta <sup>46</sup>

Por ello, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), la Sociedad Americana de Nefrología (ASN) y la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) emitieron directrices provisionales y una lista de recursos para guiar a los nefrólogos que brindan atención de diálisis.<sup>47</sup>

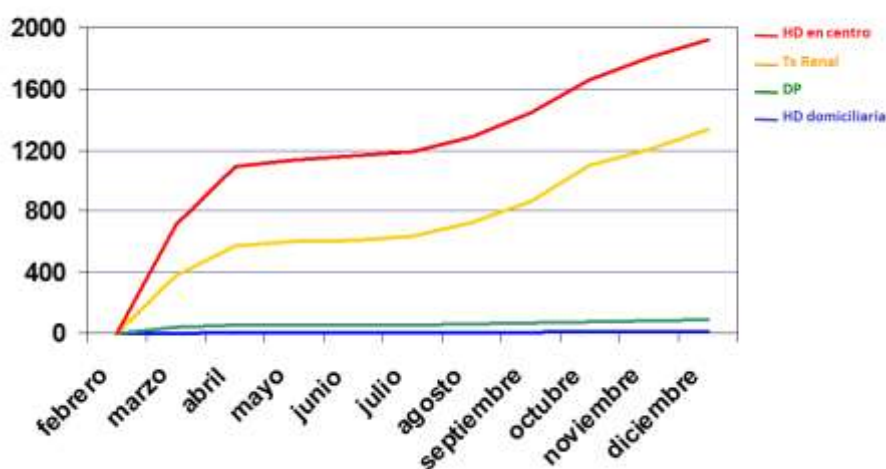
### 2.2.1 Epidemiología en España

La población en terapia de sustitución renal (TRS) en España ha sido duramente golpeada por la pandemia.<sup>48</sup> La Sociedad Española de Nefrología (SEN) ha creado un registro

sobre el COVID-19 en la ERC que ha actualizado periódicamente, con el objetivo de analizar la incidencia, los factores de riesgo y la evolución de los pacientes en diálisis o trasplantados con COVID-19. Se evidenció la alta incidencia de la infección en esta población, especialmente entre los pacientes en hemodiálisis.<sup>43</sup>

Hasta el 11 de abril de 2020 se habían introducido en el Registro los datos de 868 pacientes en TRS con infección documentada por el coronavirus SARS-CoV-2 (por PCR). Los casos incluidos venían de diferentes centros sanitarios, repartidos por todo el país. Madrid ha sido la comunidad que aporta un mayor número de casos (36%), seguido de Cataluña (18%), Castilla-La Mancha (12%) y Andalucía (9%). La edad media de los pacientes contagiados es de  $67 \pm 15$  años y dos tercios son varones.<sup>43</sup> La mayoría de estos casos registrados son en pacientes en hemodiálisis. Los factores que justifican esta circunstancia incluyen la imposibilidad para el distanciamiento social y el confinamiento reglamentario, y la necesidad de desplazarse a centros sociosanitarios al menos 3 veces por semana en los momentos de máxima presión asistencial. Además, muchos de los pacientes que requieren hemodiálisis crónica precisan de transporte colectivo y viven en centros sociosanitarios.<sup>49</sup> Los pacientes que realizan técnicas de diálisis domiciliarias resultaron menos afectados confirmando la importancia del distanciamiento social como protector de la infección por SARS-CoV-2.<sup>50</sup>

Hasta diciembre del 2020, la tasa de contagio fue del 5% de la población española en TRS, superando el 11% en el caso de la Comunidad de Madrid. De los 3363 pacientes incluidos en el registro de la SEN, 1922 son pacientes en hemodiálisis en centro sanitario, 1334 trasplantados renales, 91 diálisis peritoneal y 16 hemodiálisis domiciliaria.<sup>48</sup> (**Figura 1**).



**Figura 1.** Evolución de la COVID-19 en pacientes en tratamiento renal sustitutivo en España (datos del Registro Español de COVID-19, actualizados a 19 de diciembre de 2020).<sup>48</sup>

COVID-19 es muy frecuente entre los pacientes renales y condiciona una elevada mortalidad. A lo largo de los meses de pandemia, el análisis de los datos del Registro Español determinó una mortalidad superior al 25% del total de pacientes en TRS contagiados, siendo nuevamente los pacientes en hemodiálisis los más afectados con una mortalidad que asciende al 30% <sup>51</sup>

### *2.2.2 Registro de la Sociedad Española de Nefrología (marzo 21)*

En el registro de la SEN <sup>52</sup> a día 6 de marzo de 2021 se habían registrado 4.701 pacientes en TRS en España, que se habían contagiado por el coronavirus SARS-CoV-2. Todas las Comunidades autónomas y la ciudad autónoma de Melilla han reportado casos (**tabla 1**). Las regiones con mayor número de pacientes registrados son la Comunidad de Madrid (1074), Cataluña (861) y Andalucía (675), lógico al ser las comunidades más pobladas. Las tasas más elevadas de contagio se han dado en las siguientes comunidades: Castilla La Mancha (15.1%), Comunidad de Madrid (13.3%), Navarra (9.4%) y Castilla y León (9.0%).

Si se analiza la evolución del número de casos mensuales se observa que ha seguido un comportamiento similar a la de la población general, con diferentes picos a lo largo de la pandemia. El día con mayor número de diagnósticos a lo largo de todo este periodo fue el 25 de marzo de 2020 (93 casos). Desde ese momento y hasta junio de 2020 (mes con menor número de casos registrados), la incidencia fue bajando progresivamente. La aparición posterior de un gran número de rebrotes en la población general se empezó a trasladar a la población en TRS al final del verano. Octubre de 2020 fue en el que más pacientes se registraron en la segunda ola y superando incluso al mes de abril de 2020. Algo similar ocurrió en el mes de enero de 2021, mes con más casos registrados en la tercera ola.

**Tabla 2:** Distribución de casos registrados por Comunidad autónoma.<sup>52</sup>

Comunidad autónoma	N	pmp general	Porcentaje total	del Porcentaje pacientes TRS
Comunidad de Madrid	1074	158	22,8	13,3
Cataluña	861	111	18,3	7,4
Andalucía	675	80	14,4	6,2
Castilla La Mancha	390	191	8,3	15,1
Comunidad Valenciana	421	83	9,0	5,4
Castilla y León	278	116	5,9	9,0
País Vasco	181	81	3,9	6,5
Galicia	161	60	3,4	4,1
Principado de Asturias	109	107	2,3	7,6
Aragón	101	76	2,1	5,6
Navarra	85	129	1,8	9,4
Región de Murcia	95	63	2,0	4,5
Islas Canarias	74	34	1,6	2,2
Extremadura	76	71	1,6	5,6
Cantabria	37	63	0,8	5,6
Islas Baleares	47	40	1,0	2,3
La Rioja	31	97	0,7	7,9
Melilla	5	57	0,1	7,8
<b>España</b>	<b>4701</b>	<b>101</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La edad media de los pacientes contagiados por SARS-CoV-2 está en  $65 \pm 15$  años. Casi dos tercios de los casos son varones (64%) y en un 22% del total de la muestra la causa de enfermedad renal fue la nefropatía diabética. El método de diagnóstico de la COVID-19 mayoritario ha sido por PCR (84%), aunque también hay casos diagnosticados mediante test de antígenos o determinación de anticuerpos.

En relación a la modalidad de TRS, la hemodiálisis en centro es la más representada (56.4%), seguida por los trasplantados renales (40.2%), diálisis peritoneal (3%) y Hemodiálisis

domiciliaria (0.4%). De forma conjunta, los datos indican que se han contagiado ya el 7.3% de todos los pacientes en TRS en España.<sup>52</sup>

En relación a la clínica (**tabla 3**), a lo largo de este año, hemos asistido a un progresivo descenso en los síntomas registrados y al aumento del número de pacientes asintomáticos. De la misma forma, menos pacientes desarrollan neumonía o linfopenia.

**Tabla 3.** Manifestaciones clínicas (porcentajes por ola).<sup>52</sup>

Síntomas/Signos	Primera ola	Segunda ola	Tercera ola
Fiebre	71	56	46
Tos, expectoración, molestias faríngeas	63	55	57
Disnea	42	35	33
Clínica digestiva	24	23	18
Linfopenia	75	57	56
Neumonía	69	45	43
Asintomáticos	15	28	28

Durante toda la pandemia, requirieron ingreso hospitalario 3061 pacientes (65%), de los cuales 374 (8%) lo hicieron en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs). A 470 pacientes se le sometió a intubación orotraqueal. En cualquier caso, los datos de hospitalización, tanto en planta como en unidades de cuidados intensivos, han ido descendiendo a lo largo de todo este periodo. Así, en la actual tercera ola precisaron ingresar el 52% de los pacientes diagnosticados de COVID-19 frente a un 78% de la primera ola, sin modificaciones relevantes en el número de pacientes que accedieron a las unidades de cuidados intensivos.

Al analizar los tratamientos utilizados actualmente para tratar la COVID-19 (**tabla 3**), comprobamos como los únicos fármacos más administrados a lo largo de toda la pandemia son los esteroides y una escasa representación de tocilizumab. En la primera ola se administra un porcentaje más alto de hidroxiclороquina y la combinación de lopinavir-ritonavir, que luego más tarde desapareció. Otros fármacos comúnmente utilizados son la asociación de Ceftriaxona con Azitromicina y las heparinas de bajo peso molecular. Un dato llamativo es que, en la actual tercera ola casi la mitad de los pacientes no recibió ningún tratamiento específico para la infección.

**Tabla 4.** Tratamientos más frecuentes (porcentaje por ola).<sup>52</sup>

Fármaco	Primera ola	Segunda ola	Tercera ola
Hidroxycloquina	81	0.3	0.2
Lopinavir-ritonavir	35	0.7	0.2
Esteroides	36	51	52
Tocilizumab	10	8	7.2
Interferon	4	0.2	0
Nada	16	44	47

De forma global, la mortalidad de toda la pandemia es del 20%, apreciándose un continuado descenso a lo largo de todos estos meses. Por modalidades de terapia de sustitución renal, la mortalidad más elevada está entre los pacientes en hemodiálisis en centro (23%), seguida de los pacientes en diálisis peritoneal (20%), los trasplantados renales (17%) y, finalmente, aquellos en hemodiálisis domiciliaria (15%). Parece que los factores asociados a mortalidad en la cohorte de pacientes en diálisis (incluye hemodiálisis y diálisis peritoneal) son la edad, diabetes, el desarrollo de neumonía y el recibir tanto esteroides como tocilizumab; el recibir antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2) y el tiempo en diálisis casi alcanzan la significación (**tabla 5**).

**Tabla 5.** Factores asociados a mortalidad; pacientes en diálisis.<sup>52</sup>

variable	análisis univariado		análisis multivariado	
	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P
Edad	1.053 (1.044 - 1.061)	<0.001	1.149 (1.037 - 1.060)	<0.001
Diabetes mellitus	1.348 (1.100 - 1.652)	0.004	1.361 (1.038 - 1.785)	0.026
Neumonía	10.258(7.950-13.237)	<0.001	6.600 (4.615 - 9.441)	<0.001
Hidroxycloquina	0.551 (0.452 - 0.671)	<0.001	0.960 (0.726 - 1.269)	NS
ARA2	0.645 (0.495 - 0.841)	0.001	0.701 (0.488 - 1.006)	0.054
Tocilizumab	3.005 (2.124 - 4.250)	<0.001	1.852 (1.215 - 2.824)	0.004
Esteroides	3.188 (2.617 - 3.884)	<0.001	1.530 (1.138 - 2.058)	0.005
Tiempo en diálisis	1.002 (1.001 - 1.004)	0.007	1.002 (1.000 - 1.004)	0.050
Sexo (varón)	1.249 (1.032 - 1.511)	0.023	1.250 (0.965 - 1.618)	NS
Enfermedad glomerular	1.442 (1.087 - 1.914)	0.011	1.075 (0.740 - 1.564)	NS

Finalmente, se ha comunicado la curación de 3306 pacientes diagnosticados de COVID-19 (70%). Siguen a la espera de evolución 439 pacientes, la mayoría de la tercera ola. Es de gran interés que se complete el desenlace de todos estos de cara a poder afinar asociaciones con la evolución.

## 2.3 Pronóstico

Los pacientes en hemodiálisis tienen una mayor mortalidad que la población general, y aunque las causas cardiovasculares son las más importantes, las infecciosas están en segundo lugar.<sup>53</sup> La mortalidad por sepsis es 50 veces mayor que en la población general,<sup>54</sup> y de ellas son las pulmonares las más frecuentes.<sup>55</sup> Existen evidencias que las alteraciones de la inmunidad innata y adaptativa que presentan estos pacientes incrementan el riesgo de infección.<sup>41</sup> Aunque la respuesta frente a las infecciones está dañada, el sistema inmune está constantemente estimulado por la propia diálisis.<sup>56</sup> El deterioro inmune avanza a mismo tiempo que la uremia.<sup>57</sup> Pero esta alteración de la inmunidad también depende otros factores como la inflamación sistémica, el hiperparatiroidismo, exceso de hierro, malnutrición y la propia técnica de diálisis.<sup>58</sup> Además la edad avanzada aumenta el riesgo de respuesta inmune insuficiente frente a la infección.<sup>59</sup>

Las infecciones y la muerte de causa cardiovascular están interrelacionadas, de manera que la muerte por causa cardiovascular se incrementa notablemente después del diagnóstico de infecciones espacialmente respiratorias, especialmente en los primeros días de infección.<sup>42</sup>

La mortalidad de causa vírica en el paciente en hemodiálisis es alta, especialmente por el virus de la gripe estacional <sup>60</sup> pues puede complicarse con neumonía, bronquitis, miocarditis entre otras. Este virus es altamente contagioso y esto fortalece la recomendación de aumentar la inmunidad con vacunas. La respuesta ante las vacunas, especialmente víricas es inferior al resto de población.<sup>61</sup> Muchos estudios que han evaluado la eficacia de la vacuna frente al virus influenza han encontrado esa deficiencia inmunológica predispone a estos pacientes a infección y a un curso severo de la enfermedad.<sup>62</sup> La respuesta inmune a una vacuna estándar contra la influenza en esta población es débil, muchas veces insuficiente, aunque esta aún puede inducir inmunidad en un número significativo de pacientes.<sup>63</sup> La recomendación de una vacuna contra la influenza estacional debe ser obligatorio en todos los pacientes de hemodiálisis. A los seis meses de ser vacunados solo un tercio de los pacientes en hemodiálisis mantienen la inmunidad.<sup>64</sup>

Las primeras publicaciones que hacían referencia a la experiencia de las unidades de diálisis chinas llegaron después del primer caso.<sup>65</sup> En una unidad de hemodiálisis en China con 37 casos, fallecieron 7 con COVID-19.<sup>66</sup> Las presuntas causas de muerte no estaban directamente relacionadas con la neumonía, sino debido a enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares e hipercaliemia. Además del daño pulmonar en TAC fundamentalmente se observó leucopenia y descenso de citoquinas inflamatorias. Los síntomas de la mayoría de los pacientes fueron leves, y no hubo casos ingresados en la UCI. Este estudio mostró que los pacientes en hemodiálisis son una población altamente susceptible y los centros de hemodiálisis son zonas de alto riesgo en el brote de la epidemia de COVID-19. Los pacientes en hemodiálisis con COVID-19 presentaron en su mayoría de evolución clínica leve y pocos casos con neumonía severa, posiblemente debido a la función inmune deteriorada. Estos autores llaman la atención en la prevención de eventos cardiovasculares, más que en los respiratorios.

En un estudio de un hospital de Madrid, la tasa de mortalidad fue un 30,5%, muy superior a la observada en la población general (1,4% -8%). Esta diferencia la explican por la mayor edad de los pacientes y la presencia de múltiples comorbilidades, especialmente la cardiovascular que se observa en pacientes con enfermedad renal terminal.<sup>67</sup>

## 2.4 Diagnóstico

El diagnóstico fundamental se basa en la clínica, analítica y pruebas de imagen. Pero la sospecha de esta entidad es muy importante para hacer una detección precoz. El gold estándar para el diagnóstico en estos pacientes es, como para la población general, la realización de PCR para SARS-CoV-2.

## 2.5 Tratamiento

Muchos trabajos han quedado rápidamente obsoletos al demostrarse la ineficacia de los tratamientos utilizados inicialmente y fueron modificados de acuerdo con las decisiones de Comisiones hospitalarias.<sup>67</sup>

### 2.5.1 Fármacos usados en el paciente en hemodiálisis

El tratamiento terapéutico de la infección por SARS-CoV-2 tiene muchas dianas. Por un lado, bloquear la replicación viral, por otro, para tratar la neumonía y el fallo multiorgánico. Antivirales usados inicialmente como hidroxiclороquina, cloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, y darunavir/ cobicistat han caído en desuso, y actualmente se usan



remdesivir y favipavir. Los otros fármacos, en particular los necesarios para contrarrestar el fallo multiorgánico y el síndrome hemofagocítico son los corticosteroides y los anticuerpos monoclonales; también se debe utilizar la terapia de diálisis con filtros especiales. Dada la falta de terapia específica para la infección por SARS-CoV-2, resumimos el mecanismo de acción y los efectos potencialmente secundarios del tratamiento actualmente disponible, centrándose en los efectos de los fármacos sobre la enfermedad renal avanzada en términos de manejo terapéutico y supervivencia.<sup>68</sup>

- **Hidroxiclороquina y cloroquina:** Hidroxiclороquina y cloroquina son terapias fundamentales de la malaria falciparum sensible y el tratamiento de segunda línea de muchas enfermedades reumatológicas. Ambas drogas han sido investigadas por su uso en la Brotes de SARS-CoV-2. Cloroquina e hidroxiclороquina fueron descritos como inhibidores in vitro potentes para otros coronavirus, incluyendo SARS-CoV-1, por lo que se han utilizado en el tratamiento de SARS-CoV-2.<sup>69</sup> Sin embargo, no se han observado efectos beneficiosos de la hidroxiclороquina en estudios controlados posteriores comparado con otros tratamientos, por lo que no se usa en la actualidad.<sup>70</sup>
- **Azitromicina:** Azitromicina es un antibiótico bacteriostático de la clase de macrólidos con un amplio espectro de actividad contra Gram-positivo y bacterias atípicas. El inmunomodulador y antiinflamatorio efectos de azitromicina tienen lugar por la regulación descendente de la respuesta inflamatoria, la reducción de producción de citoquinas, y la inducción de inmunoglobulina producción de anticuerpos. Además, azitromicina está activo in vitro contra el zika y los virus del Ebola.<sup>71</sup> Dadas estas propiedades, azitromicina y otros macrólidos han sido estudiados para su uso potencial como terapia objetivo para las vías respiratorias virales infecciones como MERS y SARS. En una publicación reciente, los autores sugirieron que la terapia no tenía ninguna asociación significativa con una reducción en la mortalidad de pacientes a los 90 días.<sup>72</sup>
- **Lopinavir/ritonavir:** La co-formulación lopinavir/ritonavir es uno de los principales tratamientos para las infecciones por VIH. Lopinavir es un inhibidor de la proteasa del VIH, mientras que el ritonavir inhibe el metabolismo del lopinavir aumentando el nivel plasmático de lopinavir.<sup>73</sup> Estudios realizados durante los pasados síndromes respiratorios epidémicos (SRAS y MERS), sugirieron una reducción en la carga viral, asociados a los esteroides, mostrando una mejoría clínica.<sup>74</sup> Un ensayo clínico aleatorizado, manejado por un grupo chino, sugirió que en pacientes adultos hospitalizados con infección grave, no se observó ningún beneficio con

lopinavir/ritonavir más allá de la atención estándar en términos de tiempo para mejora, reducción de la mortalidad y la seguridad (efectos y interrupción del tratamiento). Lo recomendado dosis de lopinavir/ritonavir son 400/100 mg 2 veces al día durante 5-10 días.<sup>75</sup> Este esquema terapéutico ha sido en pacientes de edad avanzada sintomáticos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) cuando Remdesivir no está disponible a partir de la primera etapa. La farmacocinética de Lopinavir no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal; dado que el aclaramiento renal del fármaco es insignificante. En hemodiálisis, diálisis peritoneal y terapia continua de reemplazo renal, no se precisa ajuste de dosis.

- **Remdesivir:** Remdesivir es un medicamento antiviral, utilizado recientemente para el tratamiento del ébola. Remdesivir es un análogo de nucleótidos de adenosina con un amplio espectro de actividad antiviral. Funciona como Inhibidor dependiente de la ARN polimerasa. Remdesivir inhibe replicación viral a través de la terminación prematura de ARN, bloqueando la transcripción y, en consecuencia, la replicación viral.<sup>76</sup> Remdesivir ha sido estudiado en ensayos clínicos y es baja la evidencia en el tratamiento del ébola en los seres humanos, MERS y virus SARS-CoV.<sup>77</sup> RDV es un metabolizado por enzimas hepáticas con actividad hidrolasa. La dosis recomendada de RDV son 200 mg intravenosos (IV) el día 1, 100 mg IV al día durante 5 hasta 10 días.

En pacientes con SARS-CoV-2 con afectación pulmonar el remdesivir ha recibido la autorización para el tratamiento del SARS-CoV-2 sospechoso o confirmado por laboratorio adultos y niños hospitalizados pacientes con enfermedad grave (niveles bajos de oxígeno en la sangre, necesidad de oxigenoterapia, necesidad de ventilación mecánica), debido a la reducción del tiempo de recuperación.<sup>78</sup> La dosis propuesta es: 200 mg como dosis única en el día 1, seguido de 100 mg una vez al día. En pacientes con enfermedad renal, la dosis recomendada es: si  $eGFR \geq 30$  ml/min no es necesario el ajuste de dosis, si el  $eGFR \leq 30$  ml/min hay que evitar su uso. Si el paciente está en TRS también evitar el uso. En un reciente estudio publicado en el NEJM se ha visto que el remdesivir fue superior al placebo al acortar el tiempo de recuperación en adultos que fueron hospitalizados con COVID-19 y tenían evidencia de infección de las vías respiratorias inferiores.<sup>79</sup>

- **Favipiravir:** El antiviral 6-fluoro-3-hidroxi-2-pyrazinecarboxamide (T-705, favipiravir), Favipavir es un inhibidor de la polimerasa. Su uso fue aprobado sólo en Japón para el tratamiento de la infección por gripe.<sup>80</sup> Además, a su actividad antigripal, favipiravir

bloquea la replicación de otros virus de ARN.<sup>81</sup> Debido a su inhibición de la ARN polimerasa, Favipiravir puede tener actividad antiviral potencial en la infección por SARS-CoV-2.<sup>82</sup> Los resultados preliminares de un ensayo clínico chino sugirieron que Favipiravir debe tener una acción antiviral más fuerte que lopinavir/ritonavir.<sup>83</sup>

Las pruebas sobre la seguridad y los indicadores clave de eficacia del favipiravir en COVID-19 a partir de ensayos/registros en Rusia, Japón, China y Tailandia, parece ser útil en el manejo del COVID-19, particularmente la enfermedad leve a moderada; sin embargo, se requieren grandes ensayos controlados aleatorizados para demostrar si este efecto se traduce en beneficios clínicos como acortar el curso de la enfermedad, el alta hospitalaria temprana y reducir la necesidad de requerimiento de oxígeno. Ahora se comercializa en muchos países como Rusia, Bangladesh, Pakistán, Jordania, Egipto y Arabia Saudita para el tratamiento COVID-19. El rápido aclaramiento viral, mayor tasa de recuperación clínica, y la disponibilidad como un medicamento oral con perfil de seguridad probado lo convierte en el fármaco prometedor, reutilizado para tratar COVID-19.<sup>84</sup> En España ha dejado de usarse al no demostrar eficacia, y la falta de estudios bien diseñados.

- **Corticosteroides:** Son derivados sintéticos de las hormonas esteroideas. El principal efecto de los corticoides proviene de su actividad antiinflamatoria, que logra por mecanismos diversos, ya sea promoviendo la transcripción o no transcripción de determinados genes (vía genómica), o por otros mecanismos (vía no genómica). Los corticosteroides son agentes inmunomoduladores que modulan la respuesta del paciente mediante la secreción de varias interleukinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) y la expresión de sus receptores. Algunos corticosteroides atenúan la vía de co-estímulo CD28 a través de la inhibición de la proliferación y diferenciación de células T, un mecanismo clave en la patogénesis de la neumonía del ARS en el SARS-CoV-2. Los corticoesteroides se han utilizado en gran medida en el tratamiento de la infección por otros coronavirus (SARS, MERS). La dosis de metilprednisolona varió, dependiendo en la gravedad de la enfermedad. Además, no se recomienda la administración de los corticoesteroides en las fases tempranas de la infección SARS-CoV-2, debido al creciente riesgo de superinfección y replicación viral.<sup>85</sup> Sin embargo, la metilprednisolona puede ser beneficiosa para los pacientes con SARS-CoV-2 neumonía que están desarrollado síndrome de distrés respiratorio agudo.<sup>86</sup> Esta indicado el uso de corticoesteroides sistémico en adultos con El SARS-CoV-2 con distrés respiratorio ventilados

mecánicamente. Se recomienda el uso de corticoesteroides sistémicos para un uso a corto plazo (1 -2 mg/kg × 3- 5 días).<sup>87</sup> En pacientes en diálisis crónica o con trasplante renal y progresión de la enfermedad por SARS-CoV-2 las directrices de la "Brescia Renal COVID Task force" indican una dosis inicial de dexametasona 20 mg/día durante 5 días seguido de una dosis de 10 mg día durante otros 5 días.<sup>88</sup>

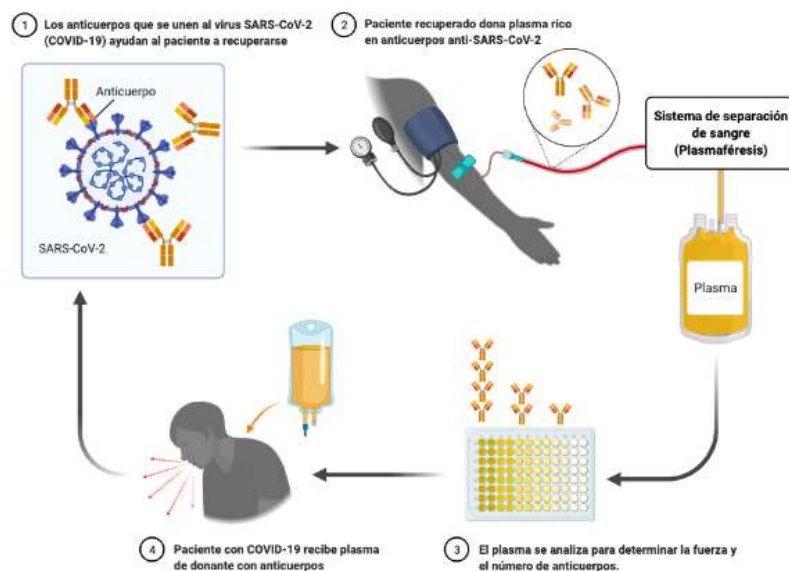
#### - Anticuerpos monoclonales

- 1. Tocilizumab:** Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) subclase IgG1 frente al receptor de la IL-6. Tocilizumab interrumpe la vía del IL-6, y parece ser muy eficaz en la reducción de la respuesta inflamatoria y se ha utilizado con éxito para el tratamiento de enfermedades reumatológicas. El uso del Tocilizumab para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 ha demostrado resultados clínicos preliminares alentadores.<sup>89</sup> Sin embargo, el momento adecuado de inicio de la terapia, la duración y la dosis no están completamente claras. Un ensayo multicéntrico, aleatorizado controlado está en curso para la investigación de la eficacia y la seguridad del Tocilizumab en el tratamiento de la neumonía por coronavirus y los resultados están pendientes de publicación.<sup>90</sup> El Grupo de Trabajo Brescia renal COVID-19<sup>88</sup> sugiere una dosis de 8 mg/Kg IV, repetible después de 12 h. Otro estudio concluyó que Tocilizumab no fue eficaz para prevenir la intubación o la muerte en pacientes hospitalizados moderadamente enfermos con COVID-19. Sin embargo, no se pueden descartar algunos beneficios o daños porque los intervalos de confianza para las comparaciones de eficacia fueron amplios.<sup>91</sup>
- 2. Eculizumab:** Un ensayo multicéntrico (NCT04288713) está en marcha en eculizumab, un anticuerpo humanizado que se une la componente C5 complementario, que es necesario para la formación del complejo de ataque de membrana (MAC); Mac puede causar daño de los órganos en otros tipos de infección por coronavirus. La dosis de eculizumab recomendada es de 900 mg IV cada 7 días.<sup>90</sup>
- 3. Anakinra:** Anakinra es un antagonista del receptor interleucina-1 (IL-1) recombinante humano. El ensayo aleatorizado en fase 3 NCT04324021 está analizando su eficacia. La dosis es de 100 mg cada 6 h (total de 400 mg al día)

durante 15 días.<sup>92</sup> Dado que la eliminación a través del riñón de Anakinra se considera no significativo, en pacientes con ERC no es necesario ajuste de dosis.

### 2.5.2 Plasma de Convaleciente

Las propiedades antivirales del plasma convaleciente se deben principalmente a la presencia de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la proteína S de la membrana del SARS-CoV-2, que media la unión entre el virus y los receptores ACE2 de la superficie de la célula huésped, lo que facilita la entrada del virus en la célula huésped. Por lo tanto, estos anticuerpos se transfieren pasivamente mediante transfusión de plasma de donantes recuperados a receptores afectados por COVID-19, que no son capaces de generar una respuesta inmune suficiente (inmunidad pasiva). Actualmente, hay varios ensayos que están en curso y aunque no hay nada concluyente, existe evidencia acumulada que indica que la infusión de plasma convaleciente es segura y eficaz para bloquear la progresión de COVID-19 y obtener una mejoría clínica, cuando se administra en una etapa temprana del curso de la enfermedad y cuando contiene un título adecuado de anticuerpos neutralizantes. Los resultados de los numerosos ensayos clínicos en curso nos ayudarán a evaluar definitivamente el papel que desempeña el plasma convaleciente en el tratamiento de los pacientes con COVID-19.<sup>93</sup>



**Imagen 7.** Plasma convaleciente.

### 2.5.3 Vacunación en pacientes en diálisis

Los pacientes en diálisis fueron excluidos de la gran mayoría de los ensayos de vacunas COVID-19, y por lo tanto, falta información sobre la seguridad y eficacia de las vacunas en esta

población.<sup>94</sup> Sobre la base de los datos de la población en general, fomentamos la vacunación contra el COVID-19 entre los pacientes de diálisis tan pronto como se le puso a su disposición, dependiendo de las prioridades de asignación local.

#### *2.5.3.1 Justificación de la vacunación en la ERC*

En diciembre de 2020, el ministerio de Sanidad del Gobierno de España, definió la estrategia de vacunación frente al SARS-CoV-2 en España. En las primeras semanas del periodo de vacunación, estaba previsto administración de las vacunas a los residentes y personal sociosanitario de las residencias de personas mayores y con discapacidad, el personal sanitario trabajando en primera línea y a los grandes dependientes no institucionalizados, al tratarse de los colectivos más vulnerables. La SEN se puso en contacto con las Autoridades Sanitarias recibiendo una respuesta por parte de la Dirección General de Salud Pública con el siguiente contenido para recomendar la vacunación prioritaria en esta población. La Sociedad Española de Nefrología consideró que los pacientes con ERC avanzada, especialmente aquellos con necesidad de terapia de sustitución renal (diálisis y/o trasplante) deben ser considerados por las autoridades sanitarias como de alto riesgo, tanto de contraer la COVID-19 como de sufrir consecuencias de esta patología, incluyendo el fallecimiento en un alto porcentaje de casos. Los riesgos son especialmente elevados en los pacientes en programa de hemodiálisis en centros sanitarios debido a la imposibilidad para acatar las medidas de distanciamiento social y confinamiento.<sup>48</sup>

Estas recomendaciones de la SEN están en consonancia con las dictadas por otros organismos y sociedades internacionales.<sup>95</sup>

#### *2.5.3.2 Seguridad de la vacunación en pacientes con enfermedad renal*

Los estudios pivotaes de las vacunas con autorización para su administración han demostrado su seguridad y eficacia en la población general.<sup>96</sup> Aunque en el momento actual no existen datos concretos en población con enfermedad renal, parecen ser seguras en esta población. Con la información de la que disponemos actualmente, se recomienda la vacunación prioritaria de los pacientes en tratamiento renal sustitutivo.<sup>48</sup>

## **HIPÓTESIS y OBJETIVOS**

---

La infección por SARS-CoV-2 ha ocasionado una pandemia con una alta mortalidad. El paciente en hemodiálisis presenta una inmunidad alterada que le puede ser más susceptible a este virus, incrementando su morbi-mortalidad.

Con este fin, los **OBJETIVOS** de esta Tesis Doctoral son los siguientes:

1. Describir las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en hemodiálisis.
2. Determinar la evolución a 6 meses de los pacientes en hemodiálisis que sobrevivieron a la infección por SARS-CoV-2.
3. Analizar la respuesta inmune en los pacientes en hemodiálisis infectados por SARS-CoV-2, al diagnóstico y a los 6 meses



# MATERIALES Y MÉTODOS

---

## **1. POBLACION ESTUDIADA**

### **1.1 Ámbito de estudio**

El estudio se ha realizado en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Fundación Jiménez Díaz (UHFJD), Madrid, España, y su centro de hemodiálisis asociado Fundación Renal Centro Santa Engracia (FRCSE). Los pacientes incluidos son pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo en hemodiálisis crónica.

La unidad de hemodiálisis de la Fundación Jiménez Díaz (FJD) generalmente atiende a pacientes con mayor comorbilidad, mientras que FRCSE es un centro de atención limitada satélite (que solo brinda hemodiálisis fuera del entorno hospitalario) con autonomía de manejo propia, que generalmente atiende a pacientes con menor índice de comorbilidad.

En la unidad de la Fundación Jiménez Díaz hay 16 puestos para hemodiálisis de pacientes crónicos con 2 turnos diarios. En el centro de hemodiálisis Fundación Renal Centro Santa Engracia tiene 25 puestos para hemodiálisis crónica con 3 turnos diarios.

### **1.2 Diseño del estudio**

Es un estudio observacional prospectivo/ retrospectivo de una población de pacientes en programa de hemodiálisis crónica para la detección de pacientes con la enfermedad por SARS-CoV-2. Desde el primer caso detectado se determinó un protocolo de actuación que incluía medidas de aislamiento, pruebas analíticas y exploraciones complementarias. Según esos datos se siguió el protocolo terapéutico de la FJD que fue modificándose a medida que aparecían evidencias.

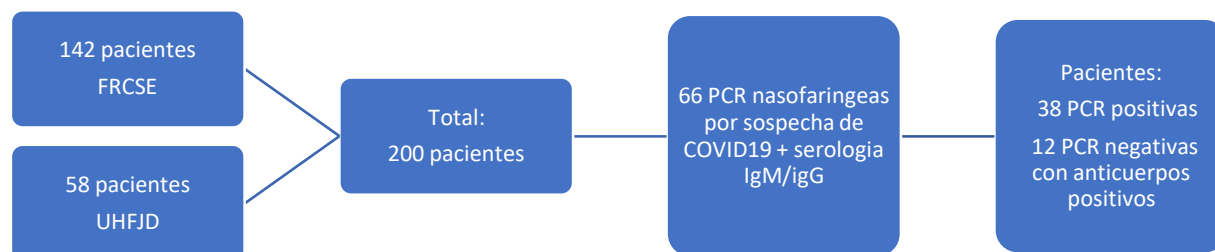
Por lo tanto, el estudio es prospectivo pues se comenzó a analizar a los pacientes desde el primer momento siguiendo un protocolo definido. El propósito era sacar conclusiones de nuestra actuación para ampliar el conocimiento sobre la infección por COVID-19 en el paciente en hemodiálisis. Pero también es retrospectiva, pues se analizaron otros datos con posterioridad no definidos inicialmente, a medida que el conocimiento de esta enfermedad fue creciendo.

### **1.3 Población estudiada**

La población de estudio fueron todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) en hemodiálisis crónica del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz entre el 1 de marzo del 2020 y el 31 de mayo de 2020, lo que ha venido a llamarse primera ola, y se han seguido durante

6 meses. En marzo de 2020 la UHFJD estaba constituida por 58 pacientes en programa de hemodiálisis crónica y en el centro concertado FRCSE por 142 pacientes (200 pacientes en total).

La edad media de la población fue 69 años. El 70% de la población fueron hombres. En la Figura 2 aparece la distribución de los pacientes.



**Figura 2.** Diagrama de flujo de la población total estudiada.

## 1.4 Criterios usados para sospechar COVID-19

Para valorar si un paciente requería estudio para descartar COVID-19 se realizó un triaje antes de la entrada en la sala de hemodiálisis por enfermería. En el mismo se tomaba la temperatura corporal, se interrogaba por sintomatología compatible con COVID-19 (fiebre, tos, disnea, síntomas gastrointestinales...). También se preguntaba por si desde la sesión de hemodiálisis previa había tenido contacto con algún paciente COVID-19. Si a algunos de los ítems contestaban que sí, se avisaba al nefrólogo responsable y este evaluaba al paciente por si precisaba alguna prueba específica o la realización de prueba para descartar COVID-19. Ante la más mínima sospecha se realizaba el estudio.

Como ya se ha comentado, en la FJD se dispuso de manera inmediata y sin ningún tipo de restricción de una PCR diagnóstica, que podíamos usar en cualquier momento. Se decidió no hacer un despistaje general a toda la unidad, pues se pensó que la infección llegaría de manera escalonada, como así fue, y solo la sospecha, aunque fuera baja, era suficiente. A diario hacíamos las PCR necesarias, de manera que casi toda la unidad se realizó varias durante este periodo. Y con el personal sanitario ocurrió lo mismo.

## 2. VARIABLES ANALIZADAS

### 2.1 Variables clínicas analizadas

Todos los pacientes de hemodiálisis tienen una historia clínica completa y detallada. Para el análisis de los datos en los pacientes afectados por el COVID-19 nos hemos fijado fundamentalmente en los que exponemos a continuación.

#### 2.1.1 *Historia clínica: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC)*

Para el IMC se usó el peso seco registrado en nuestro programa de prescripción de hemodiálisis (Nefrosoft®).

#### 2.1.2 *Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos*

Tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y dislipemia.

#### 2.1.3 *ERC*

- Causa de ERC.
- Tiempo en hemodiálisis.

#### 2.1.4 *COVID-19*

##### 2.1.4.1 *Clínica inicial. Método diagnóstico*

Todos los pacientes fueron sometidos a un triaje inicial en el que se valoró la aparición de fiebre, sintomatología respiratoria (como tos, disnea o expectoración), sintomatología digestiva (vómitos o diarrea) u otra sintomatología que pudiera ser sospechoso (pérdida de gusto y olfato...). Además, se analizó a los pacientes que habían tenido contacto estrecho con pacientes positivos para COVID19. Si la valoración nos hacía sospechar se realizaba como método diagnóstico la prueba PCR para COVID -19.

También fue registrado si los pacientes cursaron la enfermedad de forma asintomática, si el diagnóstico que se realizó por PCR se indicó por contacto estrecho con paciente positivo.

#### 2.1.4.2 Hospitalización. Días de ingreso

Los criterios de hospitalización fueron la saturación de oxígeno por debajo 92%, fiebre mantenida en el tiempo, malestar general con datos de inestabilidad hemodinámica, neumonía bilateral o datos de mal pronóstico a nivel analítico. Se registró los días de hospitalización y si requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

#### 2.1.4.3 Complicaciones

Se analizaron las complicaciones derivadas del ingreso por infección por COVID-19 como trombosis venosa, hemorragia aguda, descompensación hiperglucémica, sobreinfección respiratoria y cualquier otro relacionado con la infección

#### 2.1.4.4 Tratamiento

Se registraron los tratamientos utilizados para el COVID-19 ya que las indicaciones fueron cambiando a lo largo de los días. Los protocolos en la Fundación Jiménez Díaz se actualizaban semanalmente por una comisión que revisaba la evidencia.

Los fármacos usados durante este periodo, dependían de la clínica y la analítica:

- **Lopinavir/ritonavir:** Se usó inicialmente a la mayoría de los pacientes con signos de inflamación importantes.
- **Hidroxiclороquina:** Se uso sistemáticamente en todo el grupo estudiado. Se incluyó en todos los pacientes COVID durante la primera ola. Fue en análisis sucesivos cuando se observó su ineficacia.
- **Corticoides sistémicos:** Se han utilizado por vía sistémica tanto la metilprednisolona y como la dexametasona. Por vía oral la formulación utilizada fue la prednisona. En aquellos pacientes con enfermedad respiratoria que precisara de oxígeno. Se usó preventivo antes de comienzo del distrés respiratorio. Esta indicación se ha modificado posteriormente como se añade en la introducción.
- **Ciclosporina:** es un fármaco inmunosupresor inhibidor de la calcineurina. Debido a su propiedad de inhibir la producción de IL-2 y suprimir las respuestas de las células T, se ha utilizado como inmunosupresor. La ciclosporina también es un inmunomodulador de la respuesta inmune innata, inhibiendo las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-12 y TNF-alfa mientras promueve la IL-10 antiinflamatoria. También ha mostrado actividad antiviral, inhibiendo in vitro la replicación de varios

coronavirus, incluidos el SARS-CoV y el MERS-CoV. Con este mecanismo el servicio de neumología de la FJD instauró el tratamiento en pacientes con datos analíticos de inflamación asociado a corticoides y en el lugar del Lopinavir/ritonavir.

- **Tocilizumab:** Su uso fue muy limitado en esta primera ola.
- **Heparina:** Todos los pacientes fueron heparinizados de entrada ante el alto riesgo de tromboembolismo. Se usó heparina de bajo peso molecular a dosis corregida para la insuficiencia renal. Fundamentalmente tinzaparina y enoxaparina.

También se analizó la toma de fármacos inhibidores de la renina angiotensina (IECAs) o antagonistas del receptor de la aldosterona (ARA2). Esos fármacos fueron controvertidos durante la primera ola, al conocerse que la vía de entrada del COVID-19 implicaba a ECA2 como receptor. No se introdujeron, pero en ningún momento eliminamos el fármaco en el paciente que lo tomaba.

Adjuntamos el primero de los protocolos terapéuticos de la FJD en abril 20, que representa el manejo de estos pacientes durante ese tiempo. **ANEXO 1.**

#### 2.1.4.5 Mortalidad

Durante todo el seguimiento se registró la evolución del paciente, curación, secuelas o exitus. También se registraron los pacientes que fueron exitus después del alta en su domicilio hasta los 6 meses posteriores al diagnóstico.

## 2.2 Exploración física

- Constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura. Saturación de oxígeno basal.
- Exploración clínica: Auscultación cardíaca, pulmonar, exploración abdominal y de miembros inferiores.

## 2.3 Variables analíticas estudiadas

Los valores de referencia se encuentran en la **tabla 6**, al final de este apartado.

### 2.3.1 Hemograma

- Parámetros hematológicos relacionados con la anemia, Hemograma: hematocrito; hemoglobina (Hb); volumen corpuscular medio (VCM); cinética de hierro: sideremia,

ferritina y saturación de transferrina (TSAT). La hemoglobina se midió por método colorimétrico de DRABKIN (Cyanmethemoglobina).

- Parámetros leucocitarios y subpoblaciones leucocitarias circulantes: Número de leucocitos circulantes y de cada una de las subpoblaciones leucocitarias: Neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos.

### 2.3.2 Cinética de hierro

La valoración de la cinética del hierro se hizo mediante el análisis del hierro sérico, índice de saturación de transferrina y ferritina. También se determinó hemoglobina sérica. Todos ellos se midieron usando el autonalizador ADVIA CENTAUR 2400 (Healthineers, Siemens). Los valores de referencia se encuentran en la tabla 6.

### 2.3.3 Iones

Sodio (Na) y potasio plasmático (K) en plasma. Calcio (Ca), calcio corregido para albúmina (calcio corregido (mg/dl) = calcio medido (mg/dl) - albúmina (g/dl) + 4.0), fósforo (P), magnesio (Mg).

### 2.3.4 Parámetros de inflamación

- **Proteína C Reactiva PCR** de alta sensibilidad (PCRhs) (mg/l): proteína que reacciona con anticuerpos anti-PCR-US adheridos a partículas de látex del reactivo, provocando una turbidez proporcional a su concentración, la que puede ser cuantificada fotométricamente. mediante un ensayo inmunoturbidimétrico mejorado con partículas (Abbott).
- **Ferritina**
- **Glicoproteína KL6**, es una glucoproteína de alto peso molecular producida por neumocitos tipo II dañados o en regeneración. (Quimioluminiscencia. Realizada en Lumipulse G600 II. Jujibebio).
- **Interleucina 6 (IL6)**. Se cuantificaron con el ensayo inmunológico enzimático de alta sensibilidad de IL-6 Quantikine humana de R&D Systems Europe Ltd

### 2.3.5 Marcadores de daño vascular. Trombosis

- **Dímero D (DD)** (µg/l): Marcador de daño endotelial y trombosis que sugería en ocasiones tromboembolismo pulmonar. Este marcador nos obligaba a heparinizar.

La medición se realizó mediante inmunoensayo automatizado VIDAS® D-dimer Exclusion II™

- **Troponina I (TnI)** como marcador de daño miocárdico. Las concentraciones plasmáticas de troponina I cardíaca de alta sensibilidad se determinó mediante inmunoensayos de Roche utilizando un Cobas Analytics e601.
- Para medir coagulación se realizó una media del **International Normalized Ratio (INR)**. Este factor se calcula por método coagulométrico. Todos ellos fueron medidos usando el autoanalizador ADVIA CENTAUR 2400 (Healthineers, Siemens) Los valores de referencia se encuentran en la tabla 6.

### 2.3.6 Otros marcadores relacionados con la infección COVID-19

- **Enzima convertidora de la angiotensina (ECA)**, que es producida por varios tejidos corporales tan diversos como el sistema nervioso central, el riñón y el pulmón. La determinación del nivel de proteína ECA2 se realizó mediante una cinética Colorimétrica. Usándose como sustrato furilacrilofenilalanilglicina. Se realizó en BioSystems. Fue usado de manera general en los pacientes COVID en la FJD.
- **Albúmina sérica (g/dl)**: El método del reactivo concentrado para albúmina (ALB\_c) se basa en el método de Doumas, Watson y Biggs, y utiliza una solución de verde de bromocresol (BCG) como colorante de unión.

### 2.3.7 Metabolismo mineral

El estudio del metabolismo mineral se realizó mediante el análisis del calcio, fósforo y de la 25 vitamina D y parathormona séricos. El calcio y el fosforo fueron analizados usando el autoanalizador ADVIA CENTAUR 2400 mientras 25 vitamina D y parathormona (PTH) se usó método de electroquimioluminiscencia realizado en el autoanalizador Elecsys (Roche).

- Los valores de **calcio sérico** se determinaron mediante la técnica del arsenazo III. Los coeficientes de variación intra e interensayo son <1.2% y <2% respectivamente. La sensibilidad del método es 0.5mg/dl.
- Los valores de **fósforo** inorgánico sérico se determinaron mediante la técnica del fosfomolibdato UV. Los coeficientes de variación intra e interensayo son <2.2% y <3% respectivamente. La sensibilidad del método es 0.3 mg/dl.



- Los valores de **vitamina D** total (25(OH) vitamina D2 y D3) se determinaron por un método de electroquimioluminiscencia realizado en el autoanalizador Elecsys (Roche). Los coeficientes de variación intra e interensayo son <7.5% y <8% respectivamente. La sensibilidad del método es 3 ng/ml.
- Los valores de parathormona intacta PTHi se determinaron por un método de electroquimioluminiscencia realizado en el autoanalizador Elecsys (Roche). Utiliza un anticuerpo dirigido contra los aminoácidos 26-32 de la molécula y otro contra la zona 55-64. Debido a ello no detecta el fragmento amino-terminal, pero sí la PTH 1-84 y los fragmentos no 1-84. Los coeficientes de variación intra e interensayo son <2.5% y <3% respectivamente. La sensibilidad del método es 1.2 pg/ml.

### *2.3.8 Marcadores de daño hepático*

Los marcadores de función hepática se hicieron mediante la determinación de las transaminasas GOT (glutamato-oxalacetato transaminasa), GPT/ALT (Alanina aminotransferasa) y GGT (Gamma glutamil transpeptidasa). Todos ellos fueron medidos usando el autoanalizador ADVIA CENTAUR 2400 (Healthineers, Siemens).

El método para **lactato deshidrogenasa (LDH)** se basa en las recomendaciones de la Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC, Sociedad Alemana de Bioquímica Clínica). La LDH cataliza la conversión de piruvato en L-lactato que origina la oxidación de NADH a NAD. La velocidad de la oxidación, que es directamente proporcional a la actividad de la LD, se controla midiendo la reducción de la absorbancia a 340/410 nm.

**Tabla 6.** Parámetros bioquímicos, valores de referencia y sus respectivas unidades

Parámetros bioquímicos	Valores de referencia	Unidades
Hemoglobina	12 - 17	g/dl
Hematocrito	39 – 50	%
Volumen corpuscular medio	80 - 100	fl
Hierro	33- 193	µg/dl
Ferritina	13 - 150	ng/ml
Saturación transferrina	Sup 16	%
Número total leucocitos	3,5 – 11	µl
Linfocitos	1,2 - 5	µg
Neutrófilos	1,7 - 8	µg
Monocitos	0,1 - 1	µg
Eosinófilos	0 – 0,5	µg
Basófilos	0 – 0,3	µg
Sodio (Na)	136 - 145	mmol/L
Potasio (K)	3,5 – 5,1	mmol/L
Ca (Ca)	8,8 – 10,2	mg/dl
Fosforo (P)	2,5 – 4,5	mg/dl
Magnesio (Mg)	1,6 – 2,4	mg/dl
Albúmina sérica	3,5 – 5,2	g/dl
PCR de alta sensibilidad	Inf 0,5	mg/dl
Dimero D	68 - 494	µg/l
Troponina I	Inf 0,12	ng/ml
IL-6	Inf 7	pg/ml
Angiotensina enzima convertidor (ACE)	13,3 – 63,9	U/L

## 2.4 Método de detección COVID 19

### 2.4.1 PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para SARS-CoV-2

El diagnóstico de COVID-19 se realiza principalmente mediante la detección directa del ARN del SARS-CoV-2 mediante pruebas de amplificación de ácido nucleico, más comúnmente RT-PCR en muestras del tracto respiratorio superior. La recogida correcta de la muestra es

crucial para un diagnóstico certero. La muestra debe ser con un hisopo nasofaríngeo, recolectado por un profesional entrenado para ello.

Diferentes ensayos amplifican y detectan diferentes regiones del genoma del SARS-CoV-2. Algunos se dirigen a dos o más genes, incluidos los genes de la nucleocápside (N), la envoltura (E) y la espiga (S), y regiones en el primer marco de lectura abierto, incluido el gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). En nuestro caso se amplifican utilizando una RT-PCR a tiempo real utilizando como diana los genes ORF1ab y gen N (VIASURE SARS-CoV-2 RT-PCR Kit, CerTest Biotec, SL and TaqPath™ COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit, Thermo Fisher). Otros ensayos menos comunes incluyen amplificación isotérmica, ensayos basados en CRISPR y secuenciación de próxima generación.

La precisión y los valores predictivos de PCR frente SARS-CoV-2 no se han evaluado sistemáticamente. Tienen una alta sensibilidad analítica en entornos ideales pero el rendimiento clínico es más variable.

Los resultados falsos positivos son raros, pero se han notificado con determinadas plataformas. Las tasas de falsos negativos notificados han oscilado entre menos del 5 y el 40 por ciento, aunque estas estimaciones son limitadas, en parte porque no existe un estándar de referencia perfecto para la comparación.

La sensibilidad de la prueba probablemente depende del tipo y la calidad de la muestra obtenida, la duración de la enfermedad en el momento de la prueba.

#### *2.4.2 Serología*

Las pruebas serológicas para la detección de inmunoglobulinas (IgM/IgG) se realizó utilizando un inmunoensayo enzimático indirecto (ELISA, Vircell, Granada, España). El ensayo utiliza antígenos específicos de SARS-CoV-2 de la glicoproteína Spike (S) y el núcleo-cápside (N). Las muestras se diluyeron 1:20 en tampón de muestra y se incubó a 37 ° C durante 60 minutos en una placa de microtitulación de 96 pocillos seguido de ciclos de lavado e incubación del protocolo, incluidos los controles y los reactivos necesarios.

La densidad óptica (DO) se midió a 450 nm usando un lector de microplacas Virclia (Vircell España, Granada, España). Los resultados de ELISA se expresan como mediciones de densidad óptica (OD450-OD620) utilizando un lector con microplaca con un filtro de 450 nm y un filtro de referencia de 620 nm e interpretado de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los resultados del índice OD son la relación = OD de la muestra clínica / OD del calibrador, sin unidades.

Se demostró que los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 detectados por este ensayo tienen neutralización (potencialmente propiedades protectoras) en las pruebas de neutralización de reducción de placa 10. La sensibilidad y especificidad reportados por el fabricante son 88 y 99% para la combinación de IgM + IgA y 85 y 98% para IgG, sin datos específicos para pacientes en hemodiálisis.

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la sangre, y las que se han validado adecuadamente pueden ayudar a identificar a los pacientes que previamente tuvieron una infección por el SARS-CoV-2, así como a los pacientes con infección actual que han tenido síntomas durante tres o cuatro semanas. Dado que es menos probable que las pruebas serológicas sean reactivas durante los primeros días o semanas de la infección, tienen una utilidad muy limitada para el diagnóstico en el contexto agudo. Se resumen las diferencias en la Se resumen las diferencias en la **tabla 7**.

En el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en la sala de hemodiálisis no se realizó la prueba de antígeno para el diagnóstico.

**Tabla 7.** Métodos de detección de infección por SARS-CoV-2.

Tipo de test	Uso	Tipo de muestra	Características de presentación
NAAT (incluida RT-PCR)	Diagnóstico de infección actual	Muestras del tracto respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta sensibilidad y especificidad analíticas en entornos ideales.</li> <li>- Depende del tipo y la calidad de la muestra y del día de infección</li> <li>- Tasa de falsos negativos</li> </ul>
Serología (detección de anticuerpos)	Diagnóstico de infección previa (o infección de al menos 3 a 4 semanas de duración)	Sangre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilidad y especificidad muy variables.</li> <li>- Detectables a los varios días o semanas</li> <li>- Reactividad cruzada con otros coronavirus.</li> </ul>

## 2.5 Pruebas complementarias

### 2.5.1 Radiografía de tórax

Todos los pacientes se realizó una radiografía de tórax en los primeros días tras el diagnóstico de COVID-19, que fue informada por el equipo de radiología y se le asignó un score por el cual determinaba la afectación y gravedad. SCORE TOTAL (0= normal, 1-2=leve, 3-6=moderado, >6=grave).

### *2.5.2 Saturación de oxígeno*

Se registró en todos los pacientes al menos al diagnóstico y en el posterior seguimiento si presentaban alguna alteración. La medición se realiza con un pulsioxímetro, éste emite luces con longitudes de onda, roja e infrarroja que pasan secuencialmente desde un emisor hasta un fotodetector a través del paciente. Se mide la absorbancia de cada longitud de onda causada por la sangre arterial (componente pulsátil). Con estos datos será posible calcular la saturación de oxígeno en sangre.

## **3. ACTITUDES ANTE ACIENTES CON COVID-19**

### **3.1 Medidas de prevención tomadas en la Unidad**

Se tomaron medidas de protección respiratoria por gotas utilizando mascarillas de tipo quirúrgica tanto para pacientes como para el personal. El lavado de manos y otras medidas de aislamiento se iniciaron el 24 de febrero de 2020.

A la entrada en la unidad se realizó un triaje por enfermería de la sala de hemodiálisis de la sintomatología de los pacientes y de sus contactos por si precisaban realización de alguna prueba complementaria o aislamiento.

Se elaboraron una serie de documentos encaminados a que tanto profesionales como pacientes supieran que actitud tomar. Se adjuntan los principales. Estos documentos no han sido modificados, pese a las evidencias actuales, para que se conozca de qué manera se actuó frente a esa primera ola.

**ANEXO 2.- PROTOCOLO HEMODIALISIS PARA DIAGNOSTICO COVID-19 (4-20)**

**ANEXO 3.- PLAN DE ACTUACION DEL CORONAVIRUS EN LA UNIDAD DE DIÁLISIS DE LA FJD**

**ANEXO 4.- Estándares de comportamiento para el manejo del coronavirus (SARS-CoV-2) elaborados en diálisis**

**ANEXO 5.- PROTOCOLO DE SALIDA DE LA SALA DE AISLAMIENTO DE HEMODIÁLISIS PARA PACIENTES COVID-19**

**ANEXO 6.- INFORMACIÓN SOBRE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS**

## 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una descripción de las características de los pacientes. Las variables cuantitativas fueron descritas mediante la media y la desviación típica o mediante la mediana y el rango intercuartil. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software estadístico R versión 3.15. Primero se comprobó si las muestras eran normales (prueba de Kolmogorov–Smirnov), y cuando se cumplió este supuesto, se realizó un análisis comparativo de las medias utilizando el test paramétrico T-Student en las variables cuantitativas, y la prueba de la Chi-cuadrado o la exacta de Fisher en las variables cualitativas. En los casos en los que las muestras no eran normales, se realizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney Wilcoxon. En cualquiera de los casos las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ .

## 5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el comité ético de IIS-Fundación Jiménez Díaz (PIOH036-20\_FJD) y llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y de la European Union Clinical Trial Directive. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de comenzar el estudio. Los pacientes se inscribieron después de proporcionar su consentimiento informado por escrito.

## **RESULTADOS**

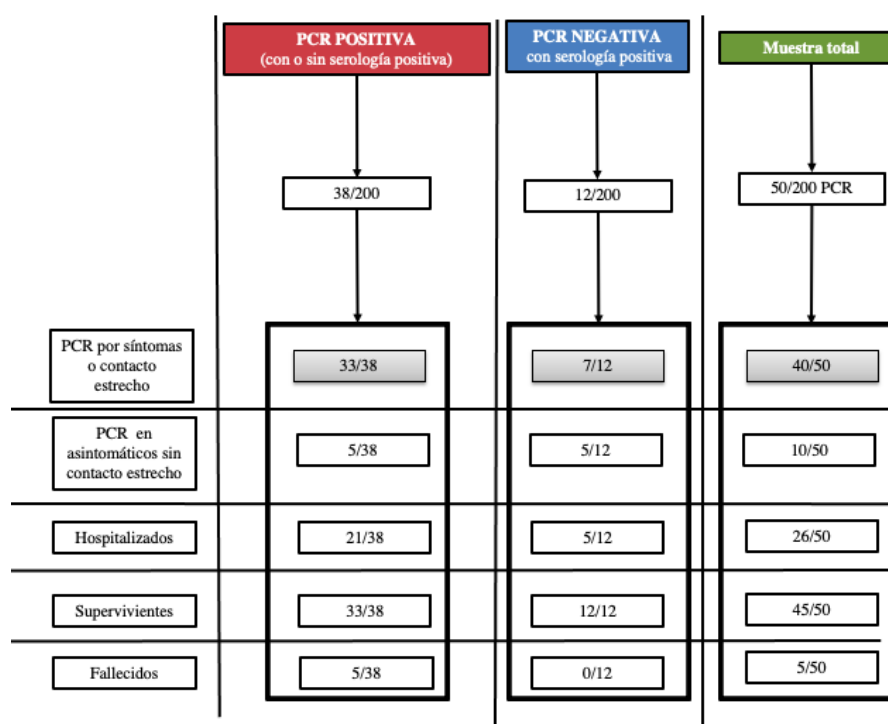
---

Los resultados de esta tesis los vamos a dividir en varias partes:

1. Epidemiología de COVID-19 en pacientes en hemodiálisis
  - 1.1 -Pacientes PCR positiva y con PCR negativa
  - 1.2 - Sintomáticos frente a asintomáticos
2. Evolución a 6 meses de los pacientes con COVID-19 en hemodiálisis

## 1. Epidemiología de COVID-19 en pacientes en hemodiálisis

De los 200 pacientes de nuestras unidades de hemodiálisis, en 66 pacientes se realizó una PCR para el SARS-CoV-2 entre marzo y abril de 2020. De esas 66 muestras, resultaron 38 pacientes positivos (27 derivados del FRCSE y 11 de la UHFJD) y 28 negativos (**Figura 3**).



**Figura 3.** Esquema de pacientes seguídos en el estudio.

La incidencia de COVID-19 con PCR positiva para de SARS- CoV-2 fue similar en la FRCSE y en UHFJD, 27/142 (19%) y 11/58 (19%), respectivamente. De los 27 pacientes pertenecientes FRCSE, 17 ingresaron en la UHFJD y los otros 10 pacientes se dializaron en aislamiento de forma ambulatoria en la UHFJD.

En cinco pacientes con PCR negativa hubo una alta sospecha clínica de COVID-19 por sintomatología y pruebas compatibles. Los 5 requirieron hospitalización: 2 sin sospecha inicial de COVID-19 (1 por cuadro de infección de origen abdominal y otro por perforación intestinal

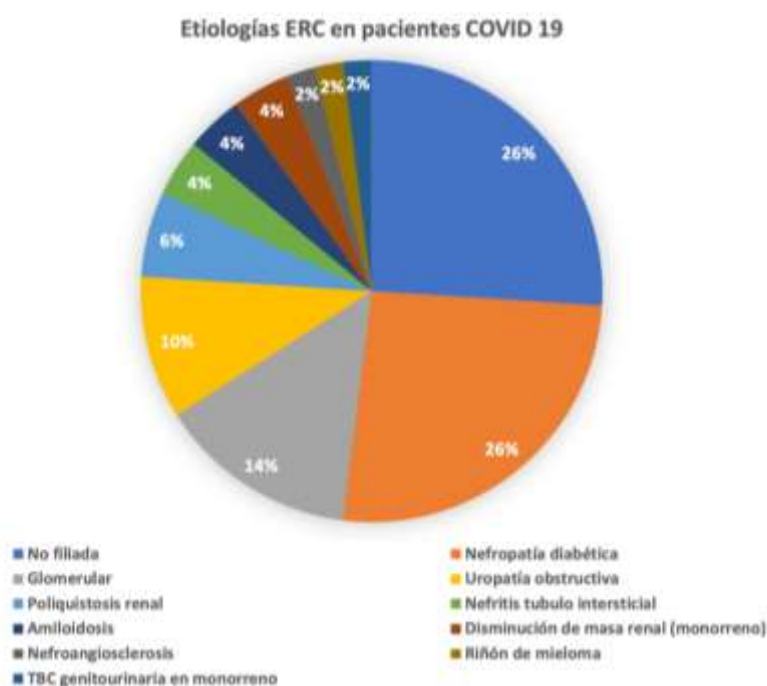


con diagnóstico de cáncer de colon). En los otros 3 existía sospecha inicial de COVID-19 con clínica (fiebre, tos y/o disnea) y radiografía compatible.

De los 28 pacientes que presentaron PCR negativa, en 27 se realizó serología de anticuerpos contra SARS-CoV-2 (IgG e IgM), que fue positiva en 12: 5 pacientes (15%) tuvieron IgM positiva/ IgG negativa, 1 paciente tuvo IgG positiva y 6 pacientes tuvieron IgM e IgG positivas. (**Figura 3**)

De los 38 pacientes con PCR positiva, en 29 (88%) se estudiaron anticuerpos anti SARS-CoV-2, de los cuales 17 (59%) tenían anticuerpos IgG e IgM, 2 (7%) sólo IgG, 2 (7%) solo IgM y 8 (28%) fueron negativos para ambos anticuerpos.

En total, hubo 50/200 (25%) pacientes (38 pacientes con PCR, 5 ingresados con PCR y anticuerpos negativos al inicio y 7 pacientes con PCR negativa, pero anticuerpos positivos) con diagnóstico microbiológico o clínico de COVID-19. La causa de enfermedad renal de los pacientes diagnosticados de COVID-19 se detallan en la **Figura 4**.



**Figura 4.** Diferentes etiologías de ERC en pacientes COVID 19.

Entre los pacientes positivos por PCR (n=38), 21 (55%) requirieron ingreso hospitalario. La mortalidad en el periodo de un mes tras el diagnóstico en el grupo de pacientes con PCR positiva fue de 5 pacientes (13%). Y la mortalidad global fue de 5/50 (10%). Se detallan el flujograma de pacientes en la **Figura 5**.

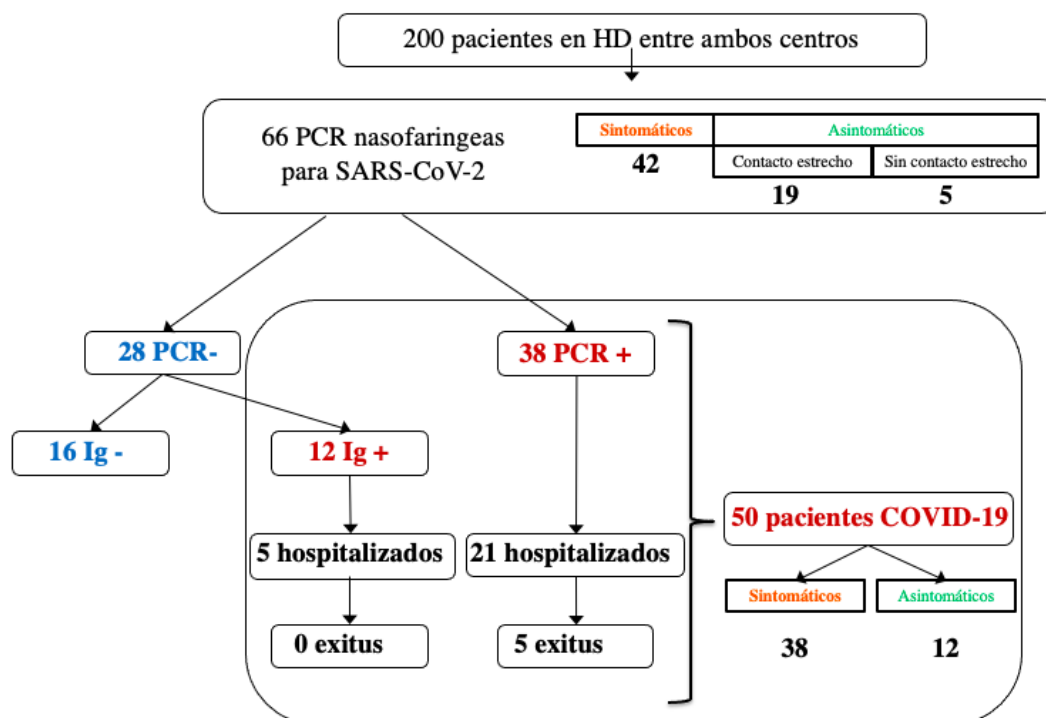


Figura 5. Flujograma de pacientes.

### 1.1 Pacientes con PCR positiva y con PCR negativa

Hemos comparado las características de COVID-19 en pacientes con PCR positivas y pacientes con PCR negativas, pero con anti-SARS-CoV-2 positivos.

La **tabla 8** reflejan las características clínicas de los pacientes con PCR positiva y PCR negativa. La necesidad de ingreso que más frecuente en el grupo de PCR positivo (21 pacientes, 55,3%) que en los PCR negativo (5 pacientes, 41,6%,  $p=0,042$ ). Los pacientes con PCR positiva tuvieron con más frecuencia síntomas (33 vs 5,  $p=0,001$ ), incluyendo fiebre (13 pacientes, 34% vs 2, 21%), tos (10,5%), disnea (10,5%), diarrea (10,5%) y malestar general (10,5%). Los fallecimientos ocurrieron solo en el grupo con PCR positiva. No hubo diferencias significativas en edad, sexo, o tiempo en diálisis entre ambos grupos.

**Tabla 8.** - Características clínicas de la población estudiada al inicio diagnosticados de COVID-19 con y sin PCR positiva.

Características	PCR positivo (N=38)		PCR negativo (N=12)		P
Edad – años	73,4	± 11,86	68,6	± 14,5	n.s
Centro de diálisis – nº (%)					
Fundación Jiménez Díaz	13	(34,2)	12	(100)	
FRCSE	25	(65,8)	0		
Tiempo en diálisis – días (RIQ)	1101	(191 - 1624)	1010	(415 – 1157)	
Sexo – nº (%)					n.s
Mujer	12	(31,6)	4	(33,3)	
Necesidad de ingreso – nº (%)	21	(55,3)	5	(41,6)	<b>0,042</b>
Síntomas – nº (%)					<b>0,001</b>
Asintomático	5	(13,2)	7	(58,3)	
Astenia	1	(2,6)	0		
Diarrea	4	(10,5)	0		
Disnea	4	(10,5)	2	(16,7)	
Dolor abdominal	1	(2,6)	0		
Fiebre	13	(34)	3	(23,1)	
Tos	4	(10,5)	0		
Bloqueo AV	1	(2,6)	0		
Dolor torácico	1	(2,6)	0		
Malestar general	4	(10,5)	1	(8,3)	
Nauseas	1	(2,6)	0		
Exitus – nº (%)	5	(13,2)	0		

Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la saturación de oxígeno al ingreso o el patrón en la radiografía de tórax (**Tabla 9**), aunque en la mitad de los pacientes con PCR negativa no había radiología.

**Tabla 9.-** Resultados de la Radiografía de tórax y saturación de oxígeno en los pacientes diagnosticados de COVID-19 con y sin PCR positiva.

Características	PCR positivo	PCR negativo	P
Saturación de oxígeno - %	93,72 ± 4,20	96,88 ± 3,56	n.s
Radiografía de tórax – nº (%)			n.s
Normal	15 (39,5)	3 (25)	
Neumonía unilateral	6 (15,8)	1 (8,3)	
Neumonía bilateral	17 (44,7)	2 (16,7)	
No realizada		6 (50)	

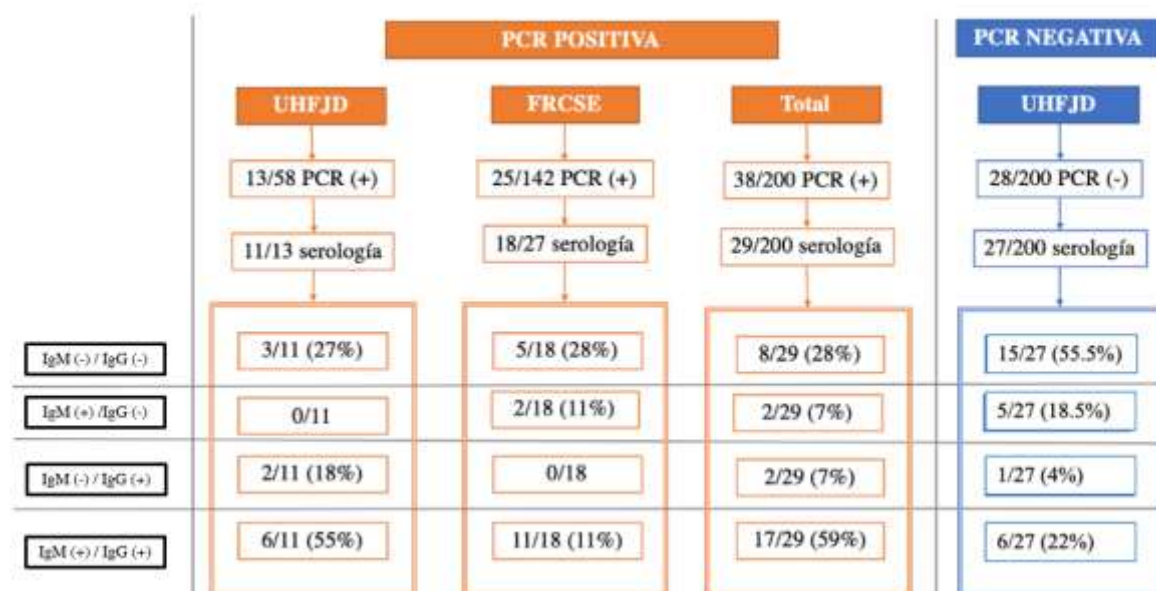
En la **Tabla 10** se detallan los resultados analíticos en los pacientes diagnosticados de COVID-19 con PCR positiva y los que fueron negativos por PCR. Aunque se observaron varias tendencias solo hubo diferencias estadísticamente significativo en los niveles de troponina I que fueron más elevados en los pacientes con PCR positiva que en el grupo con PCR negativa (0,05 vs 0,012 ng/mL p=0,033).

**Tabla 10.** Resultados analíticos en los pacientes diagnosticados de COVID-19 con PCR positiva y con PCR negativa

Características	PCR positivo		PCR negativo			P
<b>Analítica</b>					<b>Valor normal</b>	
Hemoglobina – g/dL	11,28	± 1,45	11,40	± 1,56	12 – 15	n.s
Linfocitos – /µl	700,97	(500- 1000)	950	(825 - 1225)	1200 – 5000	n.s
Dímero D – µg/l	1127	(710 - 1772)	1308	(692 - 1774)	68 – 494	n.s
Ferritina – ng/mL (RIC)	923	(393 - 1422)	340	(222 - 807)	13 – 150	0,062
Troponina I – ng/mL	0,050	(0,020 - 0,098)	0,012	(0,001 - 0,040)	<0,08	<b>0,033</b>
IL6 – pg/mL	15,40	(7,03 - 54,25)	15,66	(3,47 - 21,23)	< 7	n,s
<b>Serología realizada – nº (%)</b>	29	(76,3)	12	(100)		
<b>IgM – nº (%)</b>						
Positivo	19	(65,5)	5	(41,6)		<b>0,012</b>
Negativo	8	(27,6)	1	(8,3)		
<b>IgG – nº (%)</b>						
Positivo	19	(65,5)	1	(8,3)		<b>&lt; ,001</b>
Negativo	8	(27,6)	5	(41,6)		
<b>IgG + IgM positivos – nº (%)</b>	17	(58,6)	6	(50)		<b>&lt; ,001</b>

La **Figura 6** se esquematiza los resultados de PCR y anticuerpos anti-SARS-CoV-2 de la UHFJD y de FRCSE. De los 38 pacientes con PCR positiva 29 (76,3 %) dispusieron de serologías al inicio (IgM/IgG) por técnica de ELISA. De ellos, 19 (65,5%) tuvieron al diagnóstico IgM positiva,

19 (65,5%) IgG positiva y 17/29 (58,6%) IgM e IgG positivas. A 12 pacientes con PCR negativas se les realizó también serología, resultando IgM positivo en 5/12 (41,6%), IgG positiva en 1/12 (8,3%) y ambos positivos en 6/12 (50%).



**Figura 6.** Esquema del flujo de pacientes según su PCR al diagnóstico y serología.

### 1.1.1 Clínica y evolución de los pacientes con PCR positiva

En este apartado valoramos los pacientes con PCR positiva según necesidad de ingreso. La **Tabla 11** muestra las características clínicas de los 38 pacientes diagnosticados por PCR positiva, de los cuales 21 requirieron ingreso hospitalario.

En los 21/38 (55,3%) que requirieron ingreso, los síntomas más comunes fueron fiebre (42,9%), malestar general (18,2%), disnea (18,5%), tos (13,6%), diarrea (9,1%), arritmias (4,5%), dolor torácico (4,5%) y náuseas (4,5%). Cinco (23,8%) fallecieron (**Tabla 11**).

De los 17 seguidos de forma ambulatoria un 29,4% se encontraban asintomáticos, los demás presentaron fiebre (25%), diarrea (12,5%), disnea (12,5%), tos (6,25%), dolor abdominal (6,25%) y astenia (6,25%) (**Tabla 11**). No falleció ninguno.

**Tabla 11.** Características clínicas de los pacientes con PCR positiva según necesidad de ingreso

Características	Ingreso (n=21)	No ingreso (n=17)	P
Edad – años	73,7 ± 10,78	72,9 ± 13,56	n.s
<b>Centro de diálisis – nº (%)</b>			
Fundación Jiménez Díaz	7 (31,2)	6 (37,5)	
FRCSE	15 (68,2)	10 (62,5)	
<b>Tiempo en diálisis – días (RIC)</b>	1360 (251,25 - 1614)	1011 (150 – 1571)	
<b>Sexo – nº (%)</b>			n.s
Mujer	8 (38)	4 (23,5)	
<b>Síntomas – nº (%)</b>			n.s
Asintomático	0	5 (29,4)	
Astenia	0	1 (6,25)	
Diarrea	2 (9,1)	2 (12,5)	
Disnea	4 (18,2)	2 (12,5)	
Dolor abdominal	0	1 (6,25)	
Fiebre	9 (42,9)	4 (25)	
Tos	3 (13,6)	1 (6,25)	
Bloqueo AV	1 (4,5)	0	
Dolor torácico	1 (4,5)	0	
Malestar general	4 (18,2)	0	
Nauseas	1 (4,5)	0	
<b>Exitus – nº (%)</b>	5 (23,8)	0	

No hubo diferencias significativas entre ingresados y no ingresados en saturación de oxígeno o radiografía de tórax (**Tabla 12**).

**Tabla 12.** Saturación de oxígeno y radiografía de tórax de los pacientes con PCR positiva según necesidad de ingreso.

Características	Ingreso (n=21)	Ingreso no (n=17)	p
<b>Saturación de oxígeno - %</b>	91,86 ± 4,84	94,13 ± 4,78	n.s
<b>Radiografía de tórax – nº (%)</b>			0,067
Normal	4 (19)	8 (47)	
Neumonía unilateral	2 (9,5)	4 (23,5)	
Neumonía bilateral	15 (71,5)	2 (12)	
No		3 (17,5)	

Entre los resultados analíticos, la cifra media de linfocitos fue menor en los ingresados ( $559,09 \pm 287,28$  vs  $1075,67 \pm 517/\mu\text{l}$ ,  $p=0,007$ ), sin existir diferencias significativas en otros parámetros. (**Tabla 13**).

**Tabla 13.** Datos analíticos de los pacientes con PCR positiva según necesidad de ingreso.

Características	Ingreso (n=21)	Ingreso no (n=17)	Valores de normalidad	P
<b>Analítica</b>				
Hemoglobina – g/dL	11,1 $\pm$ 1,6	11,7 $\pm$ 1,2	12 – 15	0,089
Linfocitos – / $\mu\text{l}$	559,1 $\pm$ 287,3	1075,0 $\pm$ 517	1200 – 5000	<b>0,007</b>
Dímero D – $\mu\text{g/l}$	1901,3 $\pm$ 1614,1	948,4 $\pm$ 466,7	68 – 494	0,17
Ferritina – ng/mL (RIC)	1394,9 (660 - 1422)	1163,6(360,5 - 1560)	13 – 150	n.s
Troponina I – ng/mL	2,1 $\pm$ 8,6	0,3 $\pm$ 1	<0,08	n.s
KL6 – U/mL	334,4 $\pm$ 140	360,5 $\pm$ 186	< 650	n.s
IL6 – pg/mL	69,2 $\pm$ 85,7	29,1 $\pm$ 54,8	< 7	n.s
<b>Serología– nº (%)</b>	15 (68,2)	14 (87,5)		
<b>IgM – nº (%)</b>				n.s
Positivo	8 (53,3)	11 (78,6)		
Negativo	7 (46,7)	3 (21,4)		
<b>IgG – nº (%)</b>				0,062
Positivo	7 (46,7)	12 (85,7)		
Negativo	8 (53,3)	2 (14,3)		
<b>IgG + IgM positivos – nº (%)</b>	6 (40)	11 (78,6)		

### 1.1.2 Clínica y evolución de los pacientes con PCR negativa

En este apartado valoramos los 12 pacientes con PCR negativa diferenciando si precisan ingreso o no (**Tabla 14**). Cinco pacientes se diagnosticaron por clínica y 7 mediante prueba serológica. Cinco (18%) pacientes requirieron ingreso hospitalario. Los ingresados tuvieron mayor edad ( $76 \pm 10$  vs  $66,8 \pm 16,75$  años,  $p= 0,02$ ). Los síntomas fueron más frecuentes en los pacientes que ingresaron (5/5, 100% vs 1/7, 14%,  $p= 0,01$ ).

**Tabla 14.** Características clínicas de los pacientes con PCR negativas según necesidad de ingreso.

Características	Ingreso (N=5)	Ingreso no (N=7)	P
<b>Edad – años</b>	76± 10,50	66,8± 16,75	<b>0,02</b>
<b>Centro de diálisis – nº (%)</b>			
Fundación Jiménez Díaz	2 (66,7)	7(100)	
FRCSE	1(33,3)	0	
<b>Tiempo en diálisis – días (RIC)</b>	757 (111– 1766)	1118 (268-3035)	
<b>Sexo – nº (%)</b>			n.s
Mujer	0	3 (42,9)	
<b>Síntomas – nº (%)</b>	5 (100)	1 (14,3)	<b>0,01</b>
Asintomático	0	6 (85,7)	
Astenia	0	0	
Diarrea	1 (20)	0	
Disnea	1 (20)	0	
Dolor abdominal	0	0	
Fiebre	2 (40)	1 (14,7)	
Tos	0	0	
Nauseas	0	0	
<b>Exitus – nº (%)</b>	0	0	

En los pacientes que requirieron ingreso la saturación media de oxígeno fue menor ( $93,67 \pm 4,0$  vs  $98,80 \pm 1,30$  %,  $p=0,05$ ). En cuanto a la radiografía, 2 (60%) de los ingresados presentaron neumonía bilateral y 1 (20%) neumonía unilateral (**Tabla 15**). La mayoría de los no ingresados no tuvieron radiografía.

**Tabla 15.** Saturación de oxígeno y radiografía de tórax de los pacientes con PCR negativas según necesidad de ingreso.

Características	Ingreso (N=5)	Ingreso no (N=7)	P
<b>Saturación de oxígeno - %</b>	93,67 ± 4,04	98,80 ± 1,30	<b>0,05</b>
<b>Radiografía de tórax – nº (%)</b>			<b>0,023</b>
Normal	2 (40)	1 (14,3)	
Neumonía unilateral	1 (20)	0	
Neumonía bilateral	2 (60)	0	
No realizada	0	6 (85,7)	



Entre los pacientes con PCR negativa, no hubo diferencias en los datos analíticos de los ingresados y de los ambulatorios (**Tabla 16**).

**Tabla 16.** Datos analíticos de los pacientes con PCR negativas según necesidad de ingreso.

Características	Ingreso (N=5)	Ingreso no (N=7)	P
Analítica	Valores de normalidad		
Hemoglobina – g/dL	12,0 ±1,75	11,1 ±1,53	12 – 15
Linfocitos – /μl	400 (300 - 700)	1000 (900 - 1350)	1200 – 5000
Dímero D – μg/l	1105 (938 - 1528)	1512 (577 - 1754)	68 – 494
Ferritina – ng/mL (RIC)	335 (217 - 1432)	346 (229 - 730)	13 – 150
Troponina I – ng/mL	0,010 (0,006 - 0,045)	0,026 (0,004 - 0,040)	<0,08
IL6 – pg/mL	41,7 (31,2 - 144,8)	3,8 (3,2 - 15,7)	< 7
Serología realizada – nº (%)	3 (80)	7 (100)	
IgM – nº (%)			n.s.
Positivo	1 (20)	7 (100)	
Negativo	4 (80)	0	
IgG – nº (%)			n.s.
Positivo	0	3 (42,9)	
Negativo	5 (100)	4 (57,1)	
IgG + IgM positivos – nº (%)	0	3 (42,9)	

### 1.1.3 Mortalidad

La mortalidad global entre marzo y abril de 2020 en nuestra unidad fue de 5/50 (10%), todos ellos en el grupo con PCR positiva: 2 estaban inmunosuprimidos por su patología de base (mieloma y vasculitis respectivamente), 1 presentó infarto agudo de miocardio en contexto de infección por COVID-19 y otros 2 insuficiencia respiratoria por COVID -19.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas de los pacientes que fallecieron o que sobrevivieron (**tabla 17**).

**Tabla 17.** Datos clínicos en pacientes que sobrevivieron y fallecidos.

Características	Sobreviven		Fallecen		P
	PCR positivo (N=33)	PCR negativo (N=12)	PCR positivo (N=5)	PCR negativo (N=0)	
<b>Edad – años</b>	72,7 ± 13	68,6 ± 14,5	78,6 ± 4,5	-	0,083
<b>Centro de diálisis – nº (%)</b>					
Fundación Jiménez Díaz	11 (33,3)	12 (100)	2 (40)	-	
FRCSE	22 (66,7)	0	3 (60)	-	
<b>Tiempo en diálisis – días (RIQ)</b>	1192 (322 - 1808)	1010 (415 - 1157)	513 (87 - 1092)	-	
<b>Sexo – nº (%)</b>					0,594
Mujer	11 (33,3)	4 (33,3)	1 (20)	-	
<b>Ingreso – nº (%)</b>	17 (51,5)	5 (41,6)	5 (100)		
<b>Síntomas – nº (%)</b>					
Asintomático	4 (12,1)	7 (58,3)	0 (0)	-	
Astenia	1 (3)	0	0 (0)	-	
Diarrea	3 (9,1)	0	1 (20)	-	
Disnea	3 (9,1)	2 (16,7)	1 (20)	-	
Dolor abdominal	1 (3)	0	0 (0)	-	
Fiebre	11 (33,3)	3 (23,1)	2 (40)	-	
Tos	4 (12,1)	0	0 (0)	-	
Bloqueo AV	1 (3)	0	0 (0)	-	
Dolor torácico	1 (3)	0	0 (0)	-	
Malestar general	3 (9,1)	1 (8,3)	1 (20)	-	
Nauseas	1 (3)	0	0 (0)	-	

Los pacientes fallecidos tuvieron una saturación de oxígeno al ingreso más baja que los que sobrevivieron ( $86,8 \pm 5,1$  vs  $95,25 \pm 3,88$  %,  $p=0,004$ ), pero no hubo diferencias significativas en las radiografías de tórax (**Tabla 18.**).

**Tabla 18.** Radiografía de tórax y saturación de oxígeno en pacientes que sobrevivieron y fallecidos.

Características	Sobreviven		Fallecen		P
	PCR positivo (N=33)	PCR negativo (N=12)	PCR positivo (N=5)	PCR negativo (N=0)	
Saturación de oxígeno - %	93,7 ± 4,2	96,88 ± 3,56	86,8 ± 5,1	-	<b>0,004</b>
<b>Radiografía de tórax – nº (%)</b>					
Normal	14 (42,4)	3 (25)	1 (20)	-	
Neumonía unilateral	5 (15,2)	1 (8,3)	1 (20)	-	
Neumonía bilateral	14 (42,4)	2 (16,7)	3 (60)	-	
No realizada	0	6 (50)	0 (0)	-	

En cuanto a los datos analíticos, los fallecidos tuvieron un número absoluto de linfocitos al ingreso más bajo que los que sobrevivieron ( $400 \pm 158,1$  vs  $833,3 \pm 477,4$  / $\mu$ l p 0,006). No hubo diferencias significativas en el resto de los parámetros analíticos.

**Tabla 19.** Datos analíticos en pacientes que sobrevivieron y fallecidos

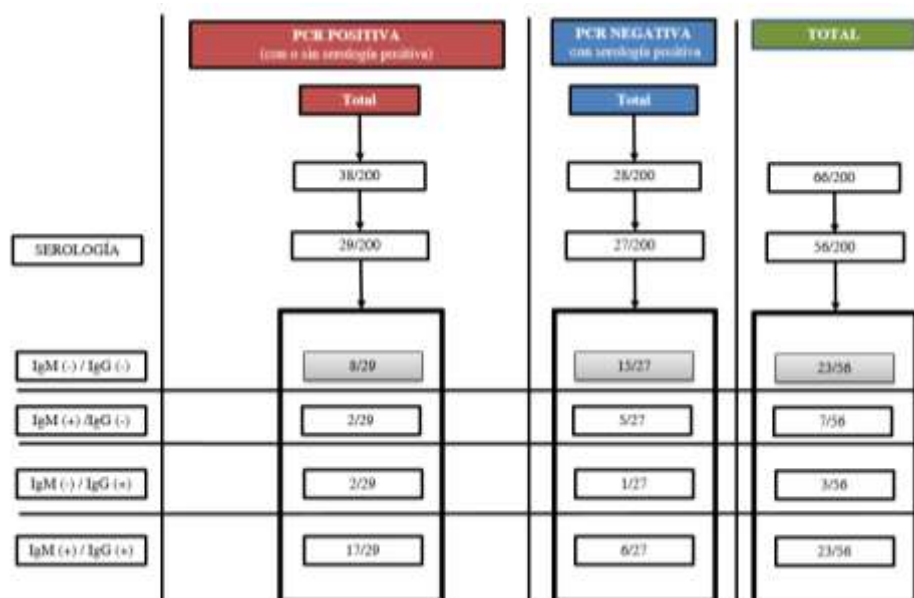
Sobreviven			Fallecen			p
Características	PCR positivo	PCR negativo	PCR positivo	PCR negativo		
	(N=33)	(N=27)	(N=5)	(N=0)		
Analítica					Valores de normalidad	
Hemoglobina – g/dL	11,3±1,4	11,40± 1,56	11,3 ±2,1	-	12 – 15	0,940
Linfocitos – /μl	833,3±477,4	950(825 - 1225)	400 ±158,1	-	1200 – 5000	<b>0,006</b>
Dímero D – μg/l	1213±890,3	1308±444	3420 ±2381,9	-	68 – 494	0,064
Ferritina – ng/mL	1326(469 - 1433)	340(222 - 807)	959,5 (288 - 770)	-	13 – 150	0,975
Troponina I – ng/mL	0,21±0,69	0,012(0,001-0,040)	9,875 ±19,2	-	<0,08	0,076
KL6 – U/mL	351,3±143,7	193±62,2	252	-	< 650	0,667
IL6 – pg/mL	53±78,6	15,66 (3,47 - 21,23)	33 ±24,3	-	< 7	0,947
Serología– nº (%)	29 (87,9)	12 (100)	0	-		
IgM – nº (%)						
Positivo	19 (65,5)	5 (41,6)	-	-		
Negativo	10 (34,5)	1 (8,3)	-	-		
IgG – nº (%)						
Positivo	19 (65,5)	1 (8,3)	-	-		
Negativo	10 (34,5)	5 (41,6)	-	-		
IgG + IgM positivos – nº (%)	17 (58,6)	6 (50)	-	-		

Encontramos correlación negativa entre IL6 y la saturación de oxígeno por el test de Spearman (-0,440, p 0,012).

## 1.2 Sintomáticos frente asintomáticos

En 66 pacientes con sospecha de COVID-19 se realizó una prueba de diagnóstico frente al SARS-CoV-2 mediante PCR o por anticuerpos IgG e IgM frente a SARS-CoV-2 y fueron positivos 38 y negativos 28. Algunos de estos pacientes fueron asintomáticos. Así distinguimos los siguientes grupos de pacientes:

- **38 PCR positivo:** De ellos 5 eran asintomáticos y 33 sintomáticos. De los 38 pacientes PCR positiva se realizó serología a 29 al inicio, de los cuales 8 resultaron negativas para IgG e IgM (27%) y 21 positivos para alguno de ellos (72%): 2 para IgG, 2 para IgM y 17 para ambos. (**Figura 7**)
- **28 PCR negativo:** 12 presentaron anticuerpos para el SARS-CoV-2, 7 asintomáticos. En los 28 PCR- se repitió la prueba un mínimo de 2 veces por tener sospecha de infección, y se realizó serología en 27, que fue positiva en 12. (**Figura 7**).



**Figura 7.** Esquema de pacientes según PCR al diagnóstico y serología.

- **Total:** De los 66 pacientes estudiados por sospecha de infección 50 presentaron serología o PCR positiva (83.3%) y de ellos 12 asintomáticos (24%). La mortalidad total al mes del diagnóstico fue del 10% (5/50).

Comparamos los datos clínicos y analíticos de asintomáticos y sintomáticos en toda la población, pero también dentro de los PCR positivos.

Los pacientes asintomáticos no difirieron en sexo y edad de los sintomáticos (**Tabla 21**), pero tuvieron una mayor saturación de oxígeno ( $97,2 \pm 2$  vs  $93,4 \pm 4,1$  %,  $p=0,024$ ) y una menor frecuencia de hospitalización (0 vs 26  $p<0,001$ ).

**Tabla 21.** Características clínicas de asintomáticos vs sintomáticos.

	Todos	Asintomáticos	Sintomáticos	p
N	50	12	38	
Edad	71,7 $\pm$ 12,5	67,3 $\pm$ 12,3	73,1 $\pm$ 12,4	n.s
Sexo (mujeres) (%)	16 (32%)	5 (41,7%)	11 (28,9%)	n.s
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,6 $\pm$ 4,5	24,5 $\pm$ 4	24,6 $\pm$ 4,8	n.s
<b>Sintomatología</b>				
Fiebre, n (%)	16 (32%)	0 (0%)	16 (42,1%)	n.s
Disnea, n (%)	4 (8%)	0 (0%)	4 (10,5%)	n.s
Neumonía, n (%)	26 (52%)	0 (0%)	26 (68,4%)	n.s
Saturación de oxígeno (%)	93,6 $\pm$ 4,4	97,2 $\pm$ 2	93,4 $\pm$ 4,1	<b>0,024</b>
Hospitalización, n (%)	26 (52%)	0 (0%)	26 (68,4%)	<b>&lt; ,001</b>
Mortalidad, n (%)	5 (10%)	0 (0%)	5 (15,1%)	n.s

En cuanto a los datos analíticos, los asintomáticos tuvieron mayor número de linfocitos al ingreso ( $1275 \pm 473,1$  vs  $661 \pm 346$  / $\mu$ l,  $p<0,001$ ) y menores valores de troponina I ( $0,0297 \pm 0,0283$  vs,  $1,3243 \pm 6,6361$  ng/mL,  $p=0,044$ ) e IL6 ( $11,5 \pm 9$  vs.  $56,0 \pm 74,9$  pg/mL,  $p=0,03$ ) (**Tabla 22**).

**Tabla 22.** Características analíticas en asintomáticos vs sintomáticos.

	Todos	Asintomáticos	Sintomáticos	P
N	50	12	38	
Hemoglobina (g/dL)	11,3±1,6	11,8±1,6	11,1±1,6	n.s
Linfocitos al ingreso (/μl)	800±458,5	1275±473,1	661,1±345,8	<b>&lt; ,001</b>
Dímero-D (μg/l)	1528.7±1252,4	1383,4±965	1441,6±1167,7	n.s
Ferritina (ng/mL)	1078,4±1289	725,6±639,8	1189,1±1461,9	n.s
Troponina I (ng/mL)	1.0225±5.773	0,0297±0,0283	1,3243±6,6361	<b>0,044</b>
KL6 (U/mL)	321,1±143,8	NA	328,8±150,4	NA
IL6 (pg/mL)	42,6±65,7	11,5±9	56,0±74,9	<b>0,03</b>
25 (OH) Vitamina D (ng/ml)	22,4±15,8	19,9±9,1	24±17,6	n.s

También hemos comparado los pacientes asintomáticos y sintomáticos con PCR positiva. Tampoco hubo diferencias significativas de sexo y edad y, de nuevo, saturación de O<sub>2</sub> más alta en los asintomáticos (97,3±2,36 vs 92,8±4,42%, p=0,037) que los sintomáticos. Entre los asintomáticos no hubo hospitalizaciones ni fallecimientos, mientras que si las hubo en los sintomáticos (**Tabla 23**)

**Tabla 23.** Datos clínicos en pacientes PCR positivos asintomáticos vs sintomáticos.

	Asintomáticos	Sintomáticos	p
N	5	33	
Edad – años	65,6±10,7	73,7±11,8	n.s
Sexo (Mujeres) (%)	40%	30,3%	n.s
IMC - kg/m <sup>2</sup>	23,6±4,07	24,5±4,88	n.s
Sintomatología			
Fiebre	0/5	12/33	n.s
Disnea	0/5	7/33	n.s
Neumonía	0/5	23/33	n.s
Saturación de oxígeno - %	97,3±2,36	92,8±4,42	<b>0,037</b>
Hospitalización (%)	0 (0%)	21 (64%)	<b>0,08</b>
Mortalidad (%)	0	5 (15,1%)	n.s

Analíticamente los pacientes PCR positiva asintomáticos tenían más linfocitos ( $1460 \pm 643$  vs  $661 \pm 343$  / $\mu$ l, p 0,003) y troponina I más baja que los sintomáticos ( $0,0113 \pm 0,00115$  vs  $1,47 \pm 6,94$  ng/mL, p 0,011). No hubo diferencias significativas en otras variables (**Tabla 24.**).

**Tabla 24.** Datos analíticos de los pacientes PCR positivos asintomáticos vs sintomáticos

	Asintomáticos	Sintomáticos	P
N	5	33	
Hemoglobina - g/dL	12,2 $\pm$ 1,48	11,2 $\pm$ 1,43	0,13
Linfocitos al ingreso (/ $\mu$ l)	1460 $\pm$ 643	661 $\pm$ 343	<b>0,003</b>
Dímero D - $\mu$ g/l	903 $\pm$ 480	1580 $\pm$ 1373	n.s
Ferritina - ng/mL	918 $\pm$ 888	1280 $\pm$ 1513	n.s
Troponina I - ng/mL	0,0113 $\pm$ 0,00115	1,47 $\pm$ 6,94	<b>0,011</b>
KL6 - U/mL	NaN $\pm$ NaN	308 $\pm$ 107	n.s
IL6 - pg/mL	8,63 $\pm$ 3,5	50,3 $\pm$ 70	n.s
25 OH Vitamina D (ng/ml)	17,4 $\pm$ 6,67	23,3 $\pm$ 18,1	n.s
Seroconversión (%)	100	82,8	n.s

## 2. Evolución a 6 meses de los pacientes con COVID-19 en hemodiálisis

Se hizo un seguimiento de los 50 pacientes diagnosticados de COVID-19 tanto por PCR como anticuerpos y se añadieron 6 pacientes más diagnosticados a principios de mayo 2020 para un total de 56 pacientes. A los 3 meses y a los 6 meses se realizó control de anticuerpos contra SARS-CoV-2.

### 2.1 Evolución clínica

De los 56 pacientes diagnosticados de COVID-19, 15 (27%) fueron asintomáticos, 15 (27%) presentaron fiebre, 10 (18%) síntomas respiratorios, 8 (14%) gastrointestinales, 5 (8,9%) astenia, 2 (3,6%) síntomas cardiológicos y 1 (1,8%) febrícula (**Tabla 25**). La tabla 7 recoge los criterios por los que se les diagnosticó de COVID-19.

**Tabla 25.** Características de los pacientes SARS-CoV-2 positivos. Causa de enfermedad renal, criterios por los que fueron diagnosticados de COVID-19 y síntomas.

	N=56
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>	72 (58-80)
<b>Sexo</b>	
Mujer	20 (36%)
<b>Causa de ERC</b>	
Amiloidosis	1 (1,8%)
Amiloidosis secundaria	1 (1,8%)
Disminución de masa renal	3 (5,4%)
Glomerular	10 (18%)
Nefritis tubulointersticial	2 (3,6%)
Nefroangiosclerosis	1 (1,8%)
Nefropatía diabética	13 (23,6%)
No filiada	14 (25%)
Poliquistosis	4 (7,1%)
Riñón de mieloma	1 (1,8%)
Tuberculosis genitourinaria en monorreno	1 (1,8%)
Uropatía obstructiva	5 (8,9%)
<b>Tiempo de hemodiálisis</b>	36 (20-76)

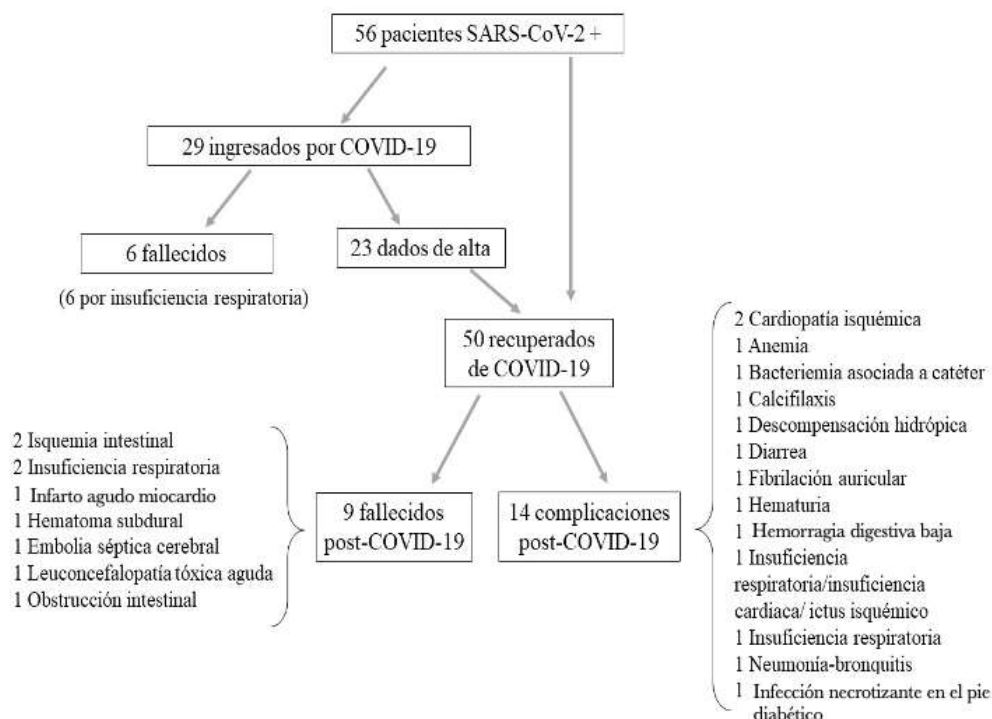


Criterio de diagnóstico	
PCR	40 (71%)
IgM	8 (14%)
IgG	1 (2%)
IgM + IgG	7 (13%)
Síntomas	
Asintomáticos	15 (27%)
Astenia	5 (8,9%)
Febrícula	1 (1,8%)
Fiebre	15 (27%)
Respiratorios	10 (18%)
Cardiovascular	2 (3,6%)
Gastrointestinal	8 (14%)

En el tiempo transcurrido entre los primeros diagnósticos y los seis meses posteriores, 29/56 (51,8%) pacientes precisaron hospitalización, de los cuales 6/56 (10,71%), fallecieron durante el ingreso inicial por insuficiencia respiratoria, 5 en la primera ola y otro paciente diagnosticado posteriormente, el resto fueron dados de alta. De los 50/56 (89,3%) que se recuperaron de la enfermedad, 9/50 (18%) fallecieron en los 6 meses siguientes y 14/50 (28%) presentaron complicaciones.

En la **Figura 9** se observa el flujo de pacientes y las causas de fallecimiento de los pacientes inicialmente recuperados y que fallecieron en los meses siguientes. Estas fueron 2/9 (22,2%) por insuficiencia respiratoria, 2/9 (22,2%) por isquemia intestinal, 1/9 (11,1%) por obstrucción intestinal, 1/9 (11,1%) por infarto agudo de miocardio, 1/9 (11,1%) por embolia séptica cerebral, 1/9 (11,1%) por leucoencefalopatía tóxica aguda, 1/9 (11,1%) por hematoma subdural.

Las complicaciones no letales detectadas durante los tres meses posteriores a la recuperación del COVID-19 también se reflejan en la **Figura 9**.



**Figura 9:** Evolución clínica de los 56 pacientes positivos de SARS-CoV-2 en los meses posteriores a su diagnóstico

No se detectaron diferencias entre las variables clínicas, analíticas y radiológicas al diagnóstico entre fallecidos hospitalizados, fallecidos post COVID-19 y no fallecidos (**Tabla 26**).

**Tabla 26.** Análisis estadístico de las variables clínicas, analíticas y radiológicas en fallecidos hospitalizados, fallecidos post COVID-19 y no fallecidos.

Variable	N	Fallecidos hospitalizados (n=6)	Fallecidos Post COVID-19 (n=9)	No fallecidos (n=41)	p
Edad al diagnóstico	56	77,5 (71,8-83,2)	77,0 (69,0-81,7)	69,9 (54,7-80,3)	0,18 <sup>1</sup>
Sexo (femenino)	56	0,3 (2/6)	0,3 (2/6)	0,4 (15/41)	0,98 <sup>2</sup>
Tiempo HDF (meses)	41	15,0 (11,8-122,6)	36,0 (23,9-64,5)	40,0 (22,0-85,2)	0,55 <sup>1</sup>
D-dímero al diagnóstico	31	1365,0 (1055,3-3920,5)	1241,0 (868,4-2761,6)	1548 (1107,7- 2005,5)	0,92 <sup>1</sup>
SatO2 (%)	46	94,0 (90,2-95,4)	97,0 (95,0-99,0)	94,0 (90,0-96,8)	0,06 <sup>1</sup>
Hb (g/dl)	46	10,7 (8,8-12,2)	10,5 (9,2-11,2)	11,5 (10,4-12,6)	0,10 <sup>1</sup>
ECA	26	24,1 (8,8-37,4)	25,9 (4,2-40,2)	32,1 (28,8-42,7)	0,37 <sup>1</sup>
IL6 pg/mL	31	20,5 (9,1-61,6)	15,4 (11,8-183,6)	11,1 (3,0-38,2)	0,37 <sup>1</sup>
Linfocitos(/μl)	47	950,0 (575,0-1416,7)	700,0 (600,0-1366,7)	800,0 (600,0-1200,0)	0,88 <sup>1</sup>
Radiografía simple de tórax:	47				0,96 <sup>2</sup>
-Normal		0,3 (2/6)	0,4 (4/9)	0,5 (15/32)	
-Neumonía unilateral		0,2 (1/6)	0,2 (2/9)	0,2 (6/32)	
-Neumonía bilateral		0,5 (3/6)	0,3 (3/9)	0,3 (11/32)	

<sup>1</sup>Kruskal-Wallis, <sup>2</sup>Pearson, <sup>3</sup>U de Mann-Whitney

## 2.2 Evolución serológica

La primera determinación serológica se realizó en los meses de abril-mayo a 43/56 (76,8%) pacientes, de los cuales 35/43 (81,4%) presentaron IgG anti-SARS-CoV-2 positiva.

A los 3 meses, durante el mes de junio, se realizó la segunda serología, en la que participaron 44 pacientes, de los cuales 27/44 (61,4%) presentaron IgG positivas contra el SARS-CoV-2.

Por último, se realizó otro estudio serológico a los 6 meses en 41 pacientes, detectando IgG positivas en 27/41 (65,9%).

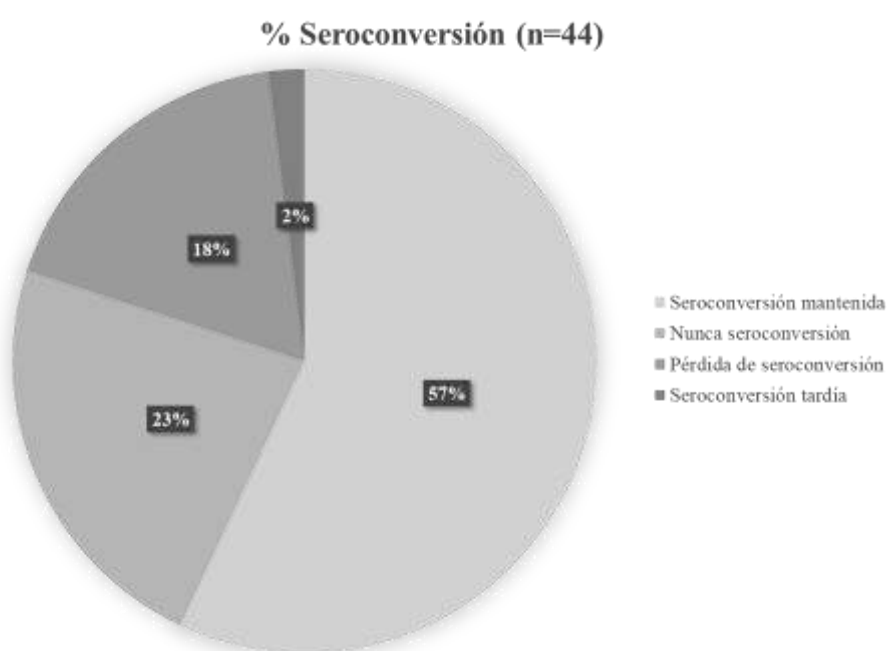
Se comparó la prevalencia de IgG positiva e IgM positiva entre los supervivientes y los fallecidos. Los supervivientes presentaron una prevalencia mayor de IgM positiva (94,4%) que los fallecidos (33,3%) ( $P<0,01$ ). Así mismo, a los tres meses la proporción de pacientes con IgG positiva fue mayor en los supervivientes (74,3%) que en los fallecidos (20%) ( $p=0,04$ ). Además, el título de anti-SARS-CoV-2 IgG a los tres meses fue superior en supervivientes que en fallecidos (4,4 vs 0,1 UI/ml,  $p=0,05$ ). (Tabla 27).

**Tabla 27:** Análisis cualitativo y cuantitativo de la presencia y niveles de IgG e IgM contra el SARS CoV-2 en supervivientes y fallecidos.

Serología	N	Supervivientes	Fallecidos	p
<b>Basal:</b>				
IgG + n (%)	43	32/38 (84%)	3/5 (60%)	$P=0,19^2$
IgM + n (%)	42	34/36 (94%)	2/6 (33%)	$P<0,01^2$
<b>3 meses:</b>				
IgG + n (%)	44	26/39 (67%)	1/5 (20%)	$P=0,04^2$
IgM + n (%)	42	17/37 (46%)	2/5 (40%)	$P=0,80^2$
<b>6 meses:</b>				
IgG + n (%)	41	26/40 (65%)	1/1 (100%)	$P=0,47^2$
IgM + n (%)	39	10/38 (26%)	0/1 (0%)	$P=0,55^2$
<b>3 meses:</b>				
Niveles IgG (UI/ml)	44	4,4 (0,1-6,4)	0,1 (0,1- 2,2)	$P=0,05^3$
Niveles IgM (UI/ml)	44	0,6 (0,1-2,7)	0,5 (0,1- 2,2)	$P=0,93^3$
<b>6 meses:</b>				
Niveles IgG (UI/ml)	41	4,3 (0,1-10,0)	13,1 (13,1-13,1)	$P=0,18^3$
Niveles IgM (UI/ml)	41	0,5 (0,1-1,0)	0,3 (0,3-0,3)	$P=0,80^3$

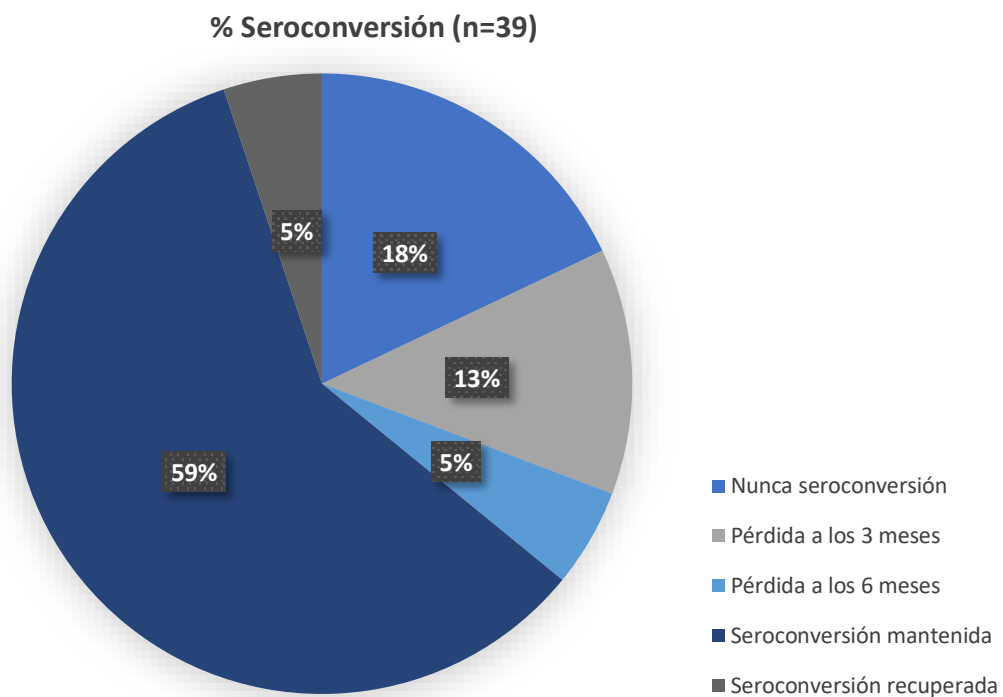
<sup>2</sup>Pearson, <sup>3</sup>Wilcoxon

En la **Figura 10** se observa la distribución del estado de seroconversión (definida como aparición de positividad para IgG) frente a SARS-CoV-2 a los 3 meses en relación al valor basal. En 44/56 (78,6%) pacientes se realizaron determinaciones basales y a los 3 meses. La comparativa entre ambas serologías arrojan los siguientes resultados: en 10/44 (22,7%) no se detectaron IgG en ninguna serología, 25/44 (56,8%) presentaron ambas pruebas positivas (seroconversión mantenida), 8/44 (18,2%) presentaron la primera prueba positiva y la segunda negativa (pérdida de seroconversión) y en 1/44 (2,3%) solo se detectaron IgG en la segunda serología (seroconversión tardía). De los que no presentaron seroconversión 3/10 (30%) pacientes fallecieron. En el grupo de pérdida de seroconversión falleció 1/8 (12,5%) paciente. En el resto de los grupos no se produjeron fallecimientos.



**Figura 10 Estado de seroconversión a los 3 meses** en los 44 pacientes con datos basal y a los 3 meses.

A los 6 meses se volvió a realizar el estudio serológico (**Figura 11**). En 39/56 (69,6%) pacientes se realizaron las tres determinaciones (basal, 3 meses y 6 meses). En 7/39 (18%) no se detectaron IgG en ninguna serología, 23/39 (59%) mantuvieron IgG positivas en las tres pruebas (seroconversión mantenida), 5/39 (13%) perdieron la seroconversión a los tres meses, 2/39 (5%) la perdieron a los 6 meses y en 2/39 (5%) se detectaron IgG en la toma basal y a los 6 meses, siendo a los 3 meses negativa (seroconversión recuperada).



**Figura 11 Estado de seroconversión a los 6 meses** en los 39 pacientes con datos basal, a los 3 y a los 6 meses

## DISCUSIÓN

---

La pandemia por COVID-19 es una amenaza para la salud mundial y, especialmente para grupos vulnerables como pacientes sometidos a terapia de sustitutiva renal en centros de hemodiálisis. Los pacientes en hemodiálisis tienen una alta tasa de mortalidad por COVID-19 superior al 20% en España, según el registro de la SEN.<sup>43</sup> Además, tienen un mayor riesgo para contraer la enfermedad por COVID-19, ya que asisten a las instalaciones de hemodiálisis de 2 a 6 veces a la semana, en la mayoría de los casos en transporte sanitario compartido, pasan más de 4 horas en estas unidades. Según datos publicados en Reino Unido.<sup>97</sup> hasta el 40% de los pacientes en tratamiento con hemodiálisis, pueden cursar la infección por SARS-CoV-2 de forma asintomática, lo que aumenta el riesgo de infección en unidades de hemodiálisis.

El 26 de febrero de 2020 se registró en Madrid (6.663.394 habitantes) el primer caso de COVID-19. Madrid fue la Comunidad con más afectados por COVID-19. A 30 de marzo de 2021 tenemos en España 3.270.825 casos diagnosticados por PCR y 75.199 muertes.<sup>98</sup> El primer pico pandémico fue el 30 de marzo de 2020 con un pico de incidencia (14 días acumulado de casos COVID-19) de 422 casos / 100 000 habitantes.<sup>99</sup> Según datos de la Sociedad Madrileña de Nefrología (SOMANE) al 18 de junio de 2020, 509 (14.7%) de los 3.473 pacientes con hemodiálisis prevalentes en Madrid habrían sido infectados por el SARS-CoV-2<sup>100</sup>

En población con función renal conservada la causa de muerte más frecuente ha sido la insuficiencia respiratoria grave, que cursa con inflamación pulmonar y sistémica lo que ocasiona fallo multiorgánico en pacientes con ciertas comorbilidades. Otras causas de muerte fueron la sepsis y fallo cardíaco son las principales causas de muerte.<sup>101</sup> La mortalidad del análisis de Chen et al es del 14.1%, mientras que otros grupos encuentran valores inferiores<sup>102</sup>

## **1. Análisis del paciente en hemodiálisis frente al SARS-CoV-2 en nuestra unidad de hemodiálisis**

Los principales hallazgos de este estudio son que el diagnóstico y tratamiento precoz es clave para reducir la mortalidad, existe una alta incidencia de oligosintomáticos y pacientes infectados con PCR negativa. Los valores analíticos tienen un valor indudable en la selección del tratamiento, pese a las limitaciones del paciente renal. En nuestra serie de pacientes la incidencia de infección por SARS-CoV-2 es del 25% (50/200). En otros estudios varía entre el 13%.<sup>67</sup> y el 41%.<sup>103</sup> De esos 50 pacientes, 38 (76%) fueron diagnosticados a través de PCR frente a SARS-CoV-2 y 12 (24%) fueron diagnosticados mediante serología (IgM/IgG). El diagnóstico a

través de la serología es importante ya que hay pacientes que a pesar de realizar la PCR en varias ocasiones fue persistentemente negativa y fue por la clínica por lo que se sospechó la enfermedad por COVID19 y gracias a la serología se pudieron diagnosticar. En cuanto a la hospitalización un (26/50) 52% precisaron ingreso. De los 38 pacientes diagnosticados mediante PCR 21 precisaron ingreso y de los 12 pacientes con PCR negativa y serología positiva, 5 requirieron ingreso hospitalario. En otros estudios con población en hemodiálisis similar el porcentaje de hospitalización fue similar 43,2% <sup>103</sup> y el 50%.<sup>67</sup>

La mortalidad es similar a la población sana pese a la inmunosupresión per sé que tiene esta población. Aunque es la neumonía bilateral la afectación principal, la vascular podría ser la principal causa de muerte largo plazo. En nuestro estudio la mortalidad fue del 10% (5/50). En otras publicaciones la mortalidad oscila entre 30,5% <sup>67</sup> y el 16,2%.<sup>103</sup> Según el registro de la SEN la mortalidad en hemodiálisis es del 23%.

En nuestra unidad, desde en un primer momento, realizamos una PCR a los pacientes con sintomatología sugestiva o haber tenido contacto con enfermos. En un mes se había testado a la mayoría y en dos meses a casi toda la unidad, por diferentes motivos. Las recomendaciones en poblaciones cerradas es testar a todos los residentes,<sup>104</sup> pero tiene el problema de que debe de repetirse periódicamente con una periodicidad no fácilmente determinable. En nuestra unidad se terminó realizando a todos los pacientes por diferentes motivos.

El diagnostico de un paciente COVID-19 no es sencillo por la similitud de sintomatología con otras infecciones respiratorias y por las múltiples manifestaciones extrarrespiratorias con las que se presenta. Además, en hemodiálisis no es fácil ya que el porcentaje de pacientes oligosintomáticos puede ser alto y son pacientes que no pueden realizar medidas de confinamiento. De nuestros pacientes estudiados eran asintomáticos 24% (12/50), con PCR positiva 10% (5/50) y 14% (7/50) con PCR negativa y serología positiva.

Los síntomas más comunes de COVID-19 son fiebre, fatiga, sensación de falta de aire y tos seca, aunque muchos pacientes también presentaban síntomas gastrointestinales, como náuseas y diarrea <sup>102</sup> ). Los síntomas más comunes encontrados en población general fueron fiebre (43.8% al ingreso y 88.7% durante la hospitalización) y tos (67.8%). La diarrea fue poco frecuente (3,8%). La linfopenia estuvo presente en el 83,2% de los pacientes al ingreso.<sup>105</sup> En nuestra serie, los pacientes en hemodiálisis presentaron fiebre (32%), disnea (12%), tos (8%) y diarrea (8%) como síntomas más frecuentes, por lo que parecen menos sintomáticos que la población general.

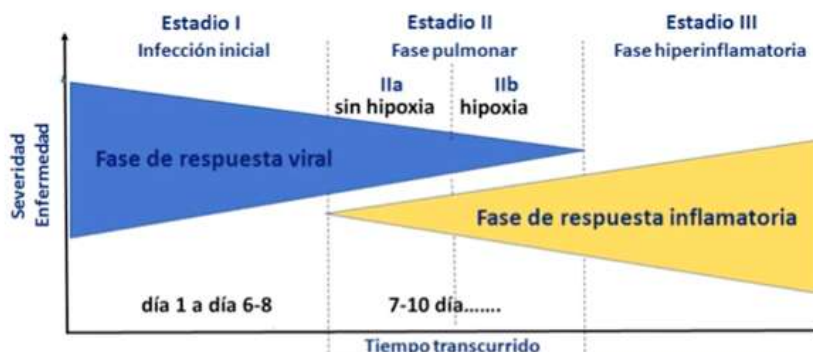


La neumonía es la complicación más frecuente de COVID-19. En la población china, presentó neumonía el 49%. En estos pacientes la fiebre ocurrió en un 83% y la tos en 82%. Sin embargo, la disnea solo en un 31%. El 75% presentaron neumonía bilateral y un 17% desarrolló síndrome de dificultad respiratoria aguda.<sup>106</sup> En nuestra serie, el 52% de los pacientes en hemodiálisis presentaron neumonía, de los cuales el 73% era bilateral. El 77% de pacientes con neumonía necesitaron ingreso, y el 19% (5/26) de los pacientes con neumonía fallecieron por insuficiencia respiratoria. Otros autores, en series más limitadas de pacientes en hemodiálisis con neumonía, encontraron un buen pronóstico al no fallecer ninguno y encontraron que todos cursaron con fiebre, tos y linfopenia<sup>107</sup>

La linfopenia espontánea puede encontrarse en pacientes en hemodiálisis,<sup>108</sup> por lo que presenta problemas de interpretación para sospechar COVID-19. En nuestra serie, los pacientes infectados no tienen mayor linfopenia que los no infectados, aunque si se observó la linfopenia más marcada en los pacientes sintomáticos, en los que requirieron ingreso y en los fallecidos siendo estadísticamente significativo, pudiendo ser un indicador de inflamación y gravedad. Hay estudios en los que se evidencia la disminución los linfocitos totales en los pacientes COVID-19, especialmente si hay neumonía.<sup>10</sup> Otro marcador que se ha utilizado en estos pacientes para ver el grado de inflamación es la ferritina. En nuestra serie, estuvo elevada en los PCR positivo en comparación con los pacientes PCR negativo y también fue más alta en pacientes sintomáticos que en asintomáticos, pero sin llegar a la significancia estadística. Tanto la ferritina excesivamente alta como excesivamente baja es un marcador de riesgo de muerte en pacientes en diálisis.<sup>109</sup> El dímero D también aumenta en los pacientes graves indicando daño vascular, que en nuestra serie hemos tratado con heparina de bajo peso molecular. El dímero D es un marcador que está elevado en pacientes en diálisis.<sup>110</sup> En nuestro estudio los pacientes fallecidos tienen un dímero D más elevado en el límite de la significación ( $p=0,064$ ). En varios estudios<sup>111</sup> sí que asocian el dímero D elevado a un peor pronóstico. La troponina si fue un marcador que se vio más elevado en los pacientes con PCR positiva ( $p=0,033$ ) y sintomáticos ( $p=0,044$ ). Hay menos estudios que asocian la troponina a mayor mortalidad ya que puede estar elevada en estos pacientes por su enfermedad renal terminal, pero en este estudio serian la troponina y si ven que hay diferencias al alta de nivel en fallecidos frente a supervivientes.<sup>112</sup>

En nuestra serie se instauró tratamiento precoz, aunque desconocemos si esa pauta ha tenido repercusión sobre la baja mortalidad. Otros factores que han podido influir han sido una detección y aislamiento precoz, el haber estudiado a toda la unidad, incluidos asintomáticos.

Existen dos mecanismos fisiopatológicos por los que se desarrolla la enfermedad, distintos pero superpuestos, el primero desencadenado por el propio virus y el segundo, la respuesta del huésped. **Figura 12.**



**Figura 12.** Fases de la enfermedad COVID19.

Una vez que la enfermedad se manifiesta, el enfoque terapéutico sistemático que modifica la enfermedad sigue siendo empírico. La farmacoterapia dirigida contra el virus es la mayor promesa cuando se aplica temprano en el curso de la enfermedad, pero su utilidad en etapas avanzadas puede ser dudosa.<sup>113</sup> La terapia antiinflamatoria instaurada demasiado temprano puede no ser necesaria e incluso podría favorecer la replicación viral, como en el caso de los corticosteroides.<sup>85</sup> En nuestra serie, instauramos terapia antiinflamatoria cuando había signos de gravedad clínicos o analíticos, según los protocolos del hospital (ANEXO 1). El tratamiento antiinflamatorio recomendado entonces incluía corticoides, antagonistas de IL-6 (tocilizumab) y la cloroquina/hidroxiclороquina<sup>114</sup>

Dada la inmunosupresión y la alta prevalencia de comorbilidades, los pacientes en hemodiálisis pueden ser particularmente vulnerables a COVID-19. Es complicado hacer el diagnóstico por haber pacientes infectados con PCR negativos y por alta incidencia de oligosintomáticos. Los esfuerzos para identificar precozmente a los enfermos y comenzar tratamiento para limitar la propagación del virus podrían mejorar el pronóstico. Sugerimos realizar PCR a los pacientes en hemodiálisis, especialmente en aquellos con síntomas leves, y en pacientes asintomáticos con posible exposición a COVID-19 o familiares afectados. Además, los linfocitos, ferritina, dímero D y radiografía de tórax son muy útiles para sospechar la infección, pese a sus limitaciones. El estudio de anticuerpos permite diagnosticar paciente infectados con PCR negativas. Este abordaje permitió mantener una mortalidad global similar a la población

Uno de los datos relevantes de nuestro estudio radica en el análisis de la seroconversión de IgG e IgM en estos pacientes. Ningún estudio ha analizado hasta ahora esta respuesta. En la población sana el momento de la primera aparición de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 varía desde el día 3 al 42 para IgM y del día 5 al 47 para anticuerpos IgG.<sup>115</sup> El aumento en los anticuerpos neutralizantes que indica una respuesta positiva ocurre en población sana en el día 9-10 después de los primeros síntomas.<sup>116</sup> Estudios previos en pacientes con infección por SARS-CoV indican que el tiempo medio para la seroconversión es de 20 días, momento en el cual el 60-75% de los pacientes tenían IgG contra el virus.<sup>117</sup> El desarrollo de anticuerpos IgM e IgG permite albergar esperanzas de que los pacientes convalecientes puedan ser fuentes adecuadas de anticuerpos terapéuticos.<sup>118</sup> En pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 en China indicó que el tiempo medio para la seroconversión fue de 11 a 14 días, dependiendo del ensayo inmunológico utilizado.<sup>119</sup> En nuestro caso solo un 52% de los pacientes hicieron seroconversión, durante los meses de estudio, pero habrá que estar pendientes en los próximos para ver si se trata de un retraso o a una ausencia de respuesta. Al igual que ocurre con otras infecciones el paciente renal parece tener una respuesta inmunogénica reducida.<sup>41</sup>

## 2. Características e incidencia de sintomáticos frente asintomáticos

Las principales aportaciones del estudio son el conocer la importancia de la existencia de asintomáticos en una unidad de diálisis, que es superior a lo esperado si solo analizamos el PCR, para lo cual asociaremos la serología. Los asintomáticos tienen un pronóstico mejor, y reduce la mortalidad global de las unidades de diálisis por esta infección. Además, la respuesta analítica demuestra que la ausencia de clínica se relaciona con una respuesta infecciosa e inflamatoria muy limitada. Las estimaciones en diferentes muestras estiman entre un 17 a un 50% de los pacientes con función renal normal con COVID-19 podrían ser asintomático.<sup>19</sup>

La primera pregunta que surge al observar los resultados está en la fiabilidad de los métodos diagnósticos que nos permite identificar a los pacientes infectados. El problema más importante del diagnóstico de la infección por COVID-19 es que la PCR puede dar falsos positivos y negativos,<sup>120, 121</sup> y puede inducir a diagnósticos erróneos y pautas terapéuticas equivocadas. De acuerdo con las guías de diagnóstico y tratamiento para el COVID-19, si el test es más de dos veces negativo se debe considerar realmente negativo.<sup>122</sup> Además, se han observado falsos positivos por contaminaciones y otras razones, como la infección por influenza u otros patógenos.<sup>120</sup> Otros problemas en el diagnóstico es que hay métodos de PCR han demostrado no ser fiables,<sup>120</sup> y las delecciones y mutaciones en el genoma del SARS-CoV-2 ocurridas durante

la evolución viral también pueden contribuir a resultados falsos generados por PCR. De esa manera los pacientes con COVID-19 diagnosticados por PCR, casi la mitad o incluso más de los "individuos infectados asintomáticos" podrían ser falsos positivos.<sup>123</sup>

La técnica de ELISA es altamente recomendada y se esperaba que mejorase la tasa de detección de SARS-CoV-2<sup>120</sup> porque los anticuerpos permiten una ventana de detección mucho más larga que la PCR. Además, la técnica de ELISA tiene un tiempo de respuesta rápido y costos relativamente bajos.<sup>121</sup> Aunque también, este método de ELISA puede generar resultados falsos positivos ya que hay proteínas comunes entre el género humano y del coronavirus.<sup>124</sup> En nuestro estudio, como hemos comentado previamente, diagnosticamos COVID-19 en pacientes con PCR positiva o con PCR negativa pero con serología positiva. En nuestro caso un 83% de los casos analizados con sospecha clínica, frente al 56,6% si se hubieran diagnosticado solo los PCR positiva.

La relevancia del conocimiento del paciente asintomático reside en la capacidad de estos pacientes de infectar a los contactos.<sup>22</sup> Muchos grupos abogan por el estudio generalizado de la población para aislar a los portadores.<sup>125</sup> En un reciente estudio en China se analizaron 24 pacientes COVID-19 que eran asintomáticos. De ellos 17 desarrollaron con el tiempo e infección respiratoria. Solo 7 permanecieron asintomáticos sin ningún tipo de lesión pulmonar.<sup>126</sup> Los pacientes eran más jóvenes, no tenían diferencias analíticas con los sintomáticos y tardaron 9.5 días de media en negativizar la PCR.

Los pacientes asintomáticos podrían ser más frecuentes de lo conocido.<sup>18</sup> Es difícil estimar la prevalencia sin realizar test masivos a la población. En algunos estudios realizados en poblaciones institucionalizadas se estima entre un 18% y un 30%.<sup>19,20</sup> Recientemente se ha publicado un estudio que muestra que la mayoría de las personas infectadas son asintomáticas y su aislamiento es clave para reducir el número de casos.<sup>21</sup>

La detección de estos pacientes nos ayuda también a valorar la posible afectación que tienen estos. En un estudio realizado en China sobre 25 pacientes asintomáticos encontró que 24 de estos tuvieron hallazgos anormales mediante TAC en el pulmón. En cuanto a la evolución 16 de ellos se recuperaron sin síntomas. Sin embargo, nueve pacientes desarrollaron tos leve y/u otros síntomas. La conclusión de este estudio es que en un tercio de los pacientes asintomáticos con COVID-19 desarrollaron síntomas en el seguimiento y más del 90% de estos pacientes asintomáticos tienen hallazgos anormales radiológicos en el diagnóstico.<sup>127</sup>

En un estudio en Reino Unido analizan 356 pacientes en hemodiálisis, 121 habían sido sintomáticos y dieron positivo por COVID-19 y añadiendo las pruebas serológicas detectaron 52 (40,3%) tenían enfermedad asintomática o enfermedad no detectada mediante la prueba de PCR sola.<sup>97</sup> Los pacientes asintomáticos con PCR negativa eran más jóvenes que los pacientes no evaluados. Los pacientes con PCR positiva tuvieron un recuento de linfocitos significativamente más bajo, PCR más alta y niveles más altos de ferritina ( $P, 0,001$ ) en comparación con pacientes asintomáticos. En otro estudio sobre la prevalencia de asintomáticos PCR+ en hemodiálisis se observó que 15 pacientes de 90 (16.66%) de la unidad eran asintomáticos con PCR positivo, lo que supone un 40% de los infectados.<sup>103</sup>

En nuestro estudio el número de asintomáticos fue más bajo 24% (12 pacientes) en comparación con los estudios previos que rondaban un 40%. Si solo fuera analizada la PCR sería un 10%. Pese a desarrollar anticuerpos ingresan más los pacientes con PCR positiva, y son mayoritariamente asintomáticos los pacientes con PCR negativa. Los pacientes asintomáticos eran más jóvenes, no tenían linfopenia ( $p<0,001$ ). También fue estadísticamente significativo que los pacientes sintomáticos tenían niveles más elevados de dímero D, troponina I e IL6. La mortalidad total fue del 10% cuando sumamos PCR positiva y PCR negativa con inmunoglobulinas. La totalidad de fallecimientos fue en los sintomáticos, como era de esperar. De los pacientes PCR negativa con inmunoglobulinas ninguno falleció.

Como conclusiones encontramos que la incidencia de pacientes infectados por COVID-19 en las unidades de diálisis es mayor de lo esperado al haber pacientes infectados con PCR negativo que desarrollan anticuerpos.

### **3. Evolución a medio plazo de COVID-19 en pacientes en hemodiálisis**

Varios reportes notifican que la infección por SARS-CoV-2 presentan síntomas residuales como son fatiga, disnea, alteraciones cognitivas, artralgias y deterioro calidad de vida.<sup>128</sup> Las causas que son responsables de esas alteraciones son una respuesta inmune severa, y un estado procoagulante.<sup>129</sup>

La definición de afectación postaguda del COVID-19 está evolucionando. Se ha sugerido como la persistencia de síntomas o el desarrollo de secuelas más allá de 3 o 4 semanas desde el inicio de los síntomas agudos,<sup>130</sup> y que la PCR para SARS-CoV-2 haya sido negativizada al menos hace 3 semanas. Se puede dividir en dos categorías: (1) subagudo: que incluye síntomas y

anomalías presentes de 4 a 12 semanas después del COVID-19 agudo; 2) síndrome crónico o posterior a COVID-19, que incluye síntomas y anomalías persistentes o presentes más allá de las 12 semanas del inicio de COVID-19 agudo y no atribuible a diagnósticos alternativos <sup>131</sup>

En esta parte resumimos la epidemiología y los órganos específicos que pueden tener secuelas de COVID-19 postaguda. Se han ido publicando estudios preliminares sobre las consecuencias infecciosas postaguda del COVID-19, con estudios de Estados Unidos, Europa y China informando sobre los eventos de aquellos que sobrevivieron a la hospitalización por COVID-19 agudo. Los hallazgos de los estudios incluyen afectación pulmonar, hematológica, cardiovascular, neuropsiquiátrica, renal, endocrino, gastrointestinal, y dermatológica.

En Europa, un estudio italiano <sup>128</sup> reportaron una persistencia de síntomas en el 87,4% de 143 pacientes dados de alta del hospital recuperados de COVID-19 agudo en un seguimiento medio de 60 días desde la aparición del primer síntoma. Encontraron fatiga (53,1%), disnea (43,4%), dolor en las articulaciones (27,3%) y dolor en el pecho (21,7%) como los más frecuentes síntomas reportados, y un 55% de los pacientes continúan experimentando tres o más síntomas al finalizar el estudio. Una disminución en la calidad de vida en el 44,1%. Otro estudio centrado en 150 supervivientes de enfermedades no críticas con COVID-19 en Francia informó de manera similar la persistencia de los síntomas en dos tercios de las personas a los 60 días de seguimiento, con un tercio dijeron sentirse peor que al inicio del COVID-19 agudo.<sup>132</sup>

Los mecanismos potenciales que contribuyen a la fisiopatología de la afectación postaguda del COVID-19 incluyen: (a) cambios en fisiopatología específica realizada por el virus; (b) aberraciones inmunológicas y daño inflamatorio en respuesta a la infección aguda; y (c) secuelas esperadas de enfermedad postcrítica. Las secuelas esperadas de enfermedad después del ingreso en una unidad de cuidados intensivos son bien reconocidas e incluye anomalías nuevas o empeoramiento en lo físico, cognitivo y psiquiátrico.<sup>133</sup> La fisiopatología del síndrome post-cuidados intensivos es multifactorial y se ha propuesto que involucra alteraciones que surgen durante el periodo crítico como isquemias microvasculares, inmovilidad y alteraciones metabólicas durante enfermedad crítica.<sup>134</sup> Además, el 25-30% de ellos experimentaron infecciones secundarias,<sup>135</sup> los que sobrevivieron del COVID-19 agudo pueden tener un mayor riesgo de infecciones por bacterias, hongos (aspergilosis pulmonar) u otros patógenos.<sup>10</sup> Sin embargo, estas infecciones secundarias no explican la secuelas persistentes y prolongadas del COVID-19 postagudo.

- **Secuelas Pulmonares:** El espectro de manifestaciones pulmonares, van desde disnea (con o sin dependencia crónica de oxígeno) a un daño pulmonar fibrótico entre los

supervivientes de COVID-19. La disnea persistente es el síntoma más común más allá del COVID-19 agudo, que varía del 42 al 66% prevalencia a los 60-100 días de seguimiento.<sup>136</sup> La patofisiología incluye el daño viral directo incluida invasión alveolar, y microtrombosis que se ha visto en un 20-30% de los pacientes.<sup>137</sup>

- **Secuelas hematológicas:** Los datos retrospectivos en eventos tromboembólicos post-agudos, sugieren que la tasa de tromboembolismo venoso (VTE) en el síndrome post COVID-19 es <5%. Un informe de un centro de 163 pacientes de Estados Unidos sin la tromboprofilaxis posterior encontró una incidencia de 2,5% de trombosis a 30 días después del alta, incluyendo embolia pulmonar, trombos intracardiacos, trombosis de la fístula arteriovenosa y accidente cerebrovascular isquémico.<sup>138</sup> ). La mediana de duración a estos eventos fue 23 días después del proceso agudo. En este mismo estudio, hubo una incidencia acumulada del 3,7% de sangrado a 30 días después del alta, principalmente relacionados con caídas mecánicas. Tasas similares de trombosis venosa se han encontrado en estudios en Reino Unido.<sup>138</sup> Las causas son un estado de inflamación y estado de hipercoagulabilidad,<sup>139</sup> por daño endotelial, activación del complemento, activación de las plaquetas, inflamación, alteración de la cascada de la coagulación e hipoxia similar a los síndromes microangiopáticos.<sup>140</sup>
- **Secuelas Neuropsiquiátricas:** Los supervivientes de COVID-19 han informado de un síndrome post-viral de malestar crónico, mialgia difusa, depresivo síntomas y sueño no restaurador<sup>141</sup> Otras manifestaciones post-agudas del COVID-19 incluyen dolores de cabeza similares a los de la migraña<sup>142</sup> (a menudo refractario a analgésicos tradicionales) y dolores de cabeza de inicio tardío atribuido a altos niveles de citoquinas. En un estudio de seguimiento de 100 pacientes, aproximadamente el 38% tenían dolores de cabeza 6 semanas después (138). La pérdida de sabor y olfato también puede persistir después de la resolución de otros síntomas en aproximadamente una décima parte de los pacientes de hasta 6 meses.<sup>143</sup> Se ha observado deterioro cognitivo con o sin fluctuaciones, que se puede manifestar como dificultad con la concentración, la memoria, el lenguaje receptivo y/o función ejecutiva.<sup>144</sup> Al igual que otras enfermedades críticas, las complicaciones de COVID-19, como el accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico,<sup>145</sup> daño anóxico-hipóxico, síndrome de encefalopatía posterior reversible y la mielitis diseminada aguda,<sup>146</sup> puede originar déficits neurológicos permanentes que requieren una rehabilitación extensa. Además, la miopatía y las neuropatías de enfermedades

críticas agudas como resultado del encamamiento durante el COVID-19 agudo pueden dejar síntomas residuales persistentes para semanas a meses.<sup>147</sup>

- **Secuelas endocrinas:** La cetoacidosis diabética (CAD) se ha observado en pacientes sin diabetes mellitus conocida semanas a meses después de la resolución de los síntomas COVID-19.<sup>148</sup> Eso aún no se sabe cuánto tiempo el aumento de la gravedad de la diabetes preexistente o predisposición a CAD persiste después de la infección, y esto ser abordado por el registro internacional CoviDiab.<sup>149</sup> Semejantemente se ha notificado tiroiditis subaguda con tirotoxicosis clínica semanas después de la resolución de los síntomas respiratorios. COVID-19 también puede potenciar la autoinmunidad tiroidea latente que se manifiesta como tiroiditis de Hashimoto de nueva aparición<sup>186</sup> o enfermedad de Graves.<sup>150</sup>
- **Secuelas dermatológicas:** Las manifestaciones dermatológicas de COVID-19 ocurrieron después (64%) o simultáneo (15%) a otros síntomas agudos de COVID-19,<sup>151</sup> con una latencia promedio desde el momento de los síntomas respiratorios de 7,9 d en adultos. Sólo el 3% de los pacientes observó una erupción cutánea a los 6 meses de seguimiento en el COVID-19. La queja dermatológica predominante fue pérdida de cabello, que se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes.<sup>152</sup>

### 3.1 Síndrome post COVID en pacientes en hemodiálisis

No existen evidencias publicadas por la evolución del paciente en diálisis infectados por COVID-19 en los meses siguientes a la curación. Hasta ahora es la primera vez que se estudia la afectación postaguda del COVID-19 en los pacientes en hemodiálisis.

En el seguimiento se añadieron 6 pacientes más diagnosticados de COVID-19 en los siguientes meses. En total analizamos 56 pacientes con 6 fallecidos en el ingreso por COVID-19. De los 50 pacientes recuperados de la infección fallecieron 9 en los siguientes meses. De los 50 pacientes que sobrevivieron al ingreso 14 sufrieron algún tipo de complicación en los tres meses siguientes. Estas fueron las complicaciones agrupadas por órganos:

- Cardiovascular: Un total de 5 pacientes: 2 cardiopatía isquémica, 1 calcifilaxis, 1 fibrilación auricular y 1 necrosis húmeda. Se podrían incluir en hematológicos
- Hematología: 1 anemia.



- Digestiva: Un total de 3: 1 descompensación hidrópica, 1 diarrea severa, una hemorragia digestiva
- Respiratoria: 2 en total: 1 insuficiencia respiratoria, 1 neumonía.
- Renal: 1 hematuria
- Neurológico: Ictus isquémico
- Una bacteriemia asociada a catéter

Es decir, de los 41 supervivientes 14 sufrieron algún tipo de complicación no mortal, es decir un 34% de ellos. Esta comorbilidad es un dato extremadamente alto, lo que implica las afectaciones graves en el síndrome post COVID-19. De causa trombótica se incluirían 6 pacientes en diferentes localizaciones. (6/41) es un 14.5% de eventos trombóticos en el síndrome post COVID-19 inmediato.

La evidencia sobre mortalidad en los meses después de la curación del SARS-CoV-2 son muy limitados. Un estudio reciente realizado en 38 hospitales en Michigan, con más de 1200 pacientes que sobrevivieron a los 60 días,<sup>153</sup> durante el período de estudio, el 6,7% de los pacientes falleció, mientras que el 15,1% de los pacientes requirieron reingreso. De 488 pacientes seguidos mediante consulta telefónica, el 32,6% informaron síntomas persistentes y el 18,9% con síntomas nuevos. La disnea con el esfuerzo fue lo más común (22,9%), mientras que otros síntomas incluyeron tos (15,4%) y pérdida persistente del gusto y / o el olfato (13,1%).

La mortalidad global en nuestra muestra fue de 6/56 durante el proceso agudo (10.7%), y 9 más contando los que fallecieron tras resolverse la infección por SARS-CoV-2. En total la mortalidad fue un 26.8% (15/56). Las causas de muerte durante el ingreso fue insuficiencia respiratoria en los 6 pacientes. En el síndrome post COVID-19, 5 murieron causa trombótica (2 isquemia intestinal, 1 infarto agudo de miocardio, 1 hematoma subdural, 1 embolia séptica cerebral), 2 por causa respiratoria, 1 por una enfermedad neurológica (leucoencefalopatía tóxica aguda), y el último por una obstrucción intestinal de origen no claro.

Cuando analizamos las diferencias entre fallecidos post COVID-19 no hay diferencias con los no fallecidos, salvo la saturación basal de oxígeno. No encontramos una manera clínica o analítica que pueda prever una evolución desfavorable. Ni la inflamación ni el dímero D que podrían parecer factores pronósticos son concluyentes.

### **3.2 Mantenimiento de la serología anti-SARS-CoV-2 en población general**

Los resultados de este estudio nacional de seroprevalencia para el SARS-CoV-2 en julio 2020 indican que la prevalencia de IgG anticuerpos contra este coronavirus es de alrededor del 5% en España. Debido a que el estudio fue diseñado para obtener datos representativos a nivel nacional y provincial, pudimos observar marcadas diferencias regionales entre el centro de España y las afueras que generalmente coinciden con los datos de vigilancia.<sup>154</sup> La prevalencia en zonas de puntos críticos como Madrid es más de cinco veces superior a la observada en regiones de bajo riesgo, como la mayoría de las provincias a lo largo de las costas. En una interesante revisión,<sup>155</sup> buscaron sistemáticamente la evidencia sobre la respuesta inmune y la tasa de reinfección después de la infección por SARS-CoV-2. Debido a la reciente aparición de este virus, también se recuperó evidencia sobre el SARS-CoV y el MERS-CoV para evaluar la duración a largo plazo de las respuestas inmunitarias a los coronavirus. Para la infección por SARS-CoV-2, a las cuatro semanas, todos los pacientes en todos los estudios se habían seroconvertido para IgG, lo que sugiere que el estándar para la evaluación de anticuerpos. Según los datos del SARS-CoV, es posible que se pueda mantener una respuesta inmunitaria específica durante al menos 2 años después de la infección en la mayoría de los pacientes. Presumen que esta respuesta puede durar mucho más, ya que la evidencia de los estudios del SARS-CoV ha demostrado que la IgG específica del SARS-CoV se mantiene durante uno a dos años después de la infección, con detección hasta 12 años después de la infección en un estudio.

### **3.3 Mantenimiento de la serología anti-SARS-CoV-2 en pacientes en hemodiálisis**

Los pacientes en hemodiálisis tienen un riesgo potencialmente alto de adquirir la infección SARS-CoV-2 y tener una serología positiva no sabemos por cuanto tiempo los puede proteger. Los datos sobre la dinámica de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en pacientes en hemodiálisis son escasos. Se desconoce la función protectora de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2, pero estos anticuerpos suelen tener una correlación razonable de la inmunidad antiviral y a la actividad neutralizante del virus en plasma. El primer estudio publicado<sup>156</sup> evalúa el mantenimiento de los anticuerpos hasta los 3 meses, y observa que la respuesta de IgG persistió durante al menos 90 días después del inicio de los síntomas; pero se produce una disminución significativa al 1 mes del título de anticuerpos después de la seroconversión.

En pacientes asintomáticos <sup>157</sup> parece que los niveles de IgG específicos del virus fueron significativamente más bajos que en el grupo sintomático; además, los asintomáticos, tuvieron una mayor reducción en los niveles de IgG y anticuerpos neutralizantes durante la fase de convalecencia temprana y el 40% de los asintomáticos se volvió seronegativo y el 12,9% del grupo sintomático se volvió negativo para IgG en la fase de convalecencia temprana.

Hasta ahora sólo hay publicado un estudio multicéntrico en el que hemos participado<sup>158</sup> y se incluyen 808 pacientes en hemodiálisis, de los cuales fueron diagnosticados de COVID-19 sintomático por PCR nasofaríngeo 136 (16,8%) y de ellos 42/136 (31%) fallecieron. En 763 pacientes se valoró la presencia anticuerpos anti-SARS-CoV-2. De los 91 pacientes diagnosticados de COVID-19 que sobrevivieron, sólo el 75,8% (69/91) presentaban anticuerpos anti-SARS-CoV-2. A las 4 semanas se repitió el estudio y en ese momento un 15,4% de paciente sintomáticos habían negativizado los anticuerpos. En los pacientes asintomáticos un 77,5% perdieron los anticuerpos. Por lo que parece que la probabilidad de una respuesta serológica adecuada es mayor en pacientes COVID-19 sintomáticos que en asintomáticos. La seroprevalencia global de los anticuerpos anti-SARS-CoV2 fue del 22,3%. La prevalencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en otros estudios en hemodiálisis es del 36,2% en 356 pacientes en el Reino Unido,<sup>97</sup> 8,2% en 1014 pacientes en Wuhan,<sup>159</sup> y 3,3% en 1542 pacientes en Honghu y Jingzhou, China.<sup>160</sup>

En comparación con la población general, la tasa de pérdida de anticuerpos fue mayor en hemodiálisis. En la ENECOVID-19, estudio de seroprevalencia en España,<sup>161</sup> el 14,4% de la población general perdió anti-SARS-CoV-2 anticuerpos a las seis semanas. En pacientes asintomáticos esta cifra se elevó al 24,0%. En el presente estudio, aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-SARS-CoV-2 los perdieron en un mes (72/151).

Actualmente hay cierto debate sobre la dinámica de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 <sup>162</sup> Las discrepancias pueden depender de diferentes ensayos o heterogeneidad de la población estudiada, ya que enfermedad grave se ha asociado a títulos de anticuerpos neutralizantes más altos y estables que infección asintomática.<sup>157</sup>

### 3.4 Persistencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 a 6 meses de pacientes en hemodiálisis

Nuestro estudio difiere del previo multicéntrico en el que colaboramos, en que en nuestra población hemos continuado el estudio serológico 6 meses. Hasta donde sabemos es el primer estudio que analiza este dato en un periodo tan amplio.

La primera determinación serológica se realizó en los meses de abril-mayo a 43/56 (76,8%) pacientes, de los cuales 35/43 (81,4%) presentaron IgG positiva. A los dos meses, durante el mes de junio (3 meses después del brote), se realizó la segunda serología, en la que participaron 44 pacientes, de los cuales 27/44 (61,4%) presentaron IgG positivas contra el SARS-CoV-2.

Por último, se realizó otro estudio serológico a los 6 meses en 41 pacientes, detectando IgG positivas en 27/41 (65,9%). Parece que en nuestro medio un 65% de los pacientes mantiene la inmunidad humoral durante 6 meses.

Se realizó un análisis estadístico para comparar la prevalencia de IgG positiva e IgM positiva entre los supervivientes y los fallecidos. En dicho análisis se detectó que el grupo de supervivientes presentó una prevalencia mayor de IgM positiva (94,4%) estadísticamente significativa ( $P < 0.01$ ) respecto al grupo de fallecidos (33,3%). El desarrollar una respuesta inmediata mediada por IgM parece proteger frente a una evolución tórpida.

Así mismo, a los tres meses la proporción de pacientes con IgG positiva en el grupo de supervivientes (74,3%) fue significativamente ( $p = 0.04$ ) mayor respecto a los fallecidos (20%). Los resultados del análisis cuantitativo mostraron diferencias significativas ( $P = 0.05$ ) entre los niveles de IgG a los tres meses en supervivientes (4.4) y fallecidos (0.1). Estos datos muestran que aquellos que pierden la inmunidad antes son más susceptibles de tener una rápida y fatal evolución. Los que pierden la IgG antes de tres meses tienen mayor riesgo de fallecer.

En total, 39/56 (69,6%) pacientes se realizaron las tres determinaciones. La comparativa entre los datos serológicos en los tres puntos temporales (basal, a los 3 meses y a los 6 meses) arrojan los siguientes resultados: en 7/39 (18%) no se detectaron IgG en ninguna serología, 23/39 (59%) mantuvieron IgG positivas en las tres pruebas (seroconversión mantenida), 5/39 (13%) perdieron la seroconversión a los tres meses, 2/39 (5%) la perdieron a los 6 meses y en 2/39 (5%) se detectaron IgG en la toma basal y a los 6 meses, siendo a los 3 meses negativa (seroconversión recuperada). Estos datos muestran la enorme variabilidad de la respuesta inmune. Al igual que en nuestro trabajo publicado, un 60% mantiene la IgG elevada 6 meses,

pero un 5% tienen una seroconversión recuperada, Este grupo es interesante pues desconocemos si recuperan la IgG después de otro contacto con el COVID-19, y podría plantear una luz sobre aquellos que desarrollan inmunidad y la pierden. Hay un 13% que pierden pronto la IgG y se desconoce si podrían recuperarla después de otra exposición. Lo importante es que un 18% no realizan nunca una respuesta inmune, y posiblemente sean la población más expuesta.

De los 15 pacientes asintomáticos al inicio seroconvirtieron 9 pacientes (60%), a los 3 meses sólo presentaban IgG 5 pacientes (33%) y a los meses los mismos 5 pacientes (33%). Por lo que parece que los asintomáticos pierden anticuerpos en los primeros 3 meses, pero luego los mantiene hasta al menos 6 meses.

Todavía es demasiado tenemos pocos datos para saber si esta pérdida del título de anticuerpos es realmente significativa. De hecho, en cuanto a otras enfermedades virales, la ausencia de detección de anticuerpos no puede implicar la ausencia de inmunidad protectora.<sup>163</sup> De hecho, la infección SARS-CoV-2 genera células B de memoria contra varias proteínas virales, garantizando la inmunidad duradera de las células B, incluso si los títulos de anticuerpos se desintegran.<sup>164</sup>

La menor tasa de seroconversión SARS-CoV-2 y la caída más rápida del título de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en la hemodiálisis pueden estar relacionados con la inmunidad natural y adaptativa deteriorada en la enfermedad renal crónica que afecta negativamente cada paso de la respuesta inmune, desde la presentación de antígenos por monocitos, a T respuestas celulares citotóxicas y auxiliares, y el desarrollo de células B de memoria de larga duración.<sup>41</sup> Además, la diálisis empeora la función química y fagocítica de los neutrófilos.<sup>165</sup> Estas respuestas deterioradas conducen a la respuesta inmune subóptima a las infecciones y el anticuerpo inadecuado producción después de la vacunación observada en la población de diálisis.

Por lo tanto, parece que la población en hemodiálisis tiene una respuesta inmune inadecuada al SARS-CoV-2 y puede que las tasas de respuesta a los programas de vacunación sean inferiores de lo esperado.

## CONCLUSIÓN

---

1. Dada la inmunosupresión y la alta prevalencia de comorbilidades, los pacientes en hemodiálisis pueden ser particularmente vulnerables a COVID-19. Los esfuerzos para identificar precozmente a los enfermos y comenzar tratamiento para limitar la propagación del virus podrían mejorar el pronóstico.
2. La linfopenia, elevación dímero D y la neumonía bilateral son marcador de mal pronóstico en esta población.
3. Es importante el estudio de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, ya permite diagnosticar paciente infectados con PCR negativas.
4. La detección de pacientes asintomáticos es crucial para evitar contagios dentro de las unidades de hemodiálisis, ya que puede suponer un 24% de los pacientes infectados.
5. El síndrome post COVID-19 es una de las complicaciones tardías que estamos observando ahora. En el grupo estudiado de 41 supervivientes 14 sufrieron algún tipo de complicación no mortal en el post COVID-19 inmediato, es decir un 34% de ellos. Estas fueron de causa trombótica en el post COVID-19 inmediato en el 14,4% de los pacientes con diferentes localizaciones.
6. La mortalidad global en nuestra muestra fue del 10.7% (6/56) durante el proceso agudo, y del 20% en el post COVID-19 (10/50) un 20%. La mortalidad total fue un 26.8%.
7. En el estudio de seroconversión un 81.4% de los pacientes presentaron IgG positiva al inicio. A los 3 meses bajó a un 61.4% (27/44) y a los 6 meses en un 65,9% de los pacientes. Un 18% no realizan nunca una respuesta inmune. Esto nos hace reflexionar sobre que la población en hemodiálisis tiene una respuesta inmune inadecuada al SARS-CoV-2 y puede que las tasas de respuesta a los programas de vacunación sean inferiores de lo esperado.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---



1. Zhong, N. S.; Zheng, B. J.; Li, Y. M.; Poon, X.; Xie, Z. H.; Chan, K. H.; Li, P. H.; Tan, S. Y.; Chang, Q.; Xie, J. P.; Liu, X. Q.; Xu, J.; Li, D. X.; Yuen, K. Y.; Peiris, Guan, Y., Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet (London, England)* **2003**, 362, 1353-8.
2. Mackay, I. M.; Arden, K. E., MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology journal* **2015**, 12, 222.
3. Zheng, J., SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *International journal of biological sciences* **2020**, 16, 1678-1685.
4. Wu, D.; Wu, T.; Liu, Q.; Yang, Z., The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* **2020**, 94, 44-48.
5. Shereen, M. A.; Khan, S.; Kazmi, A.; Bashir, N.; Siddique, R., COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research* **2020**, 24, 91-98.
6. Zou, X.; Chen, K.; Zou, J.; Han, P.; Hao, J.; Han, Z., Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine* **2020**, 14, 185-192.
7. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T. S.; Herrler, G.; Wu, N. H.; Nitsche, A.; Müller, M. A.; Drosten, C.; Pöhlmann, S., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **2020**, 181, 271-280.e8.
8. Rabi, F. A.; Al Zoubi, M. S.; Kasasbeh, G. A.; Salameh, D. M.; Al-Nasser, A. D., SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens (Basel, Switzerland)* **2020**, 9.
9. Wang, W.; Tang, J.; Wei, F., Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of medical virology* **2020**, 92, 441-447.
10. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; Cheng, Z.; Yu, T.; Xia, J.; Wei, Y.; Wu, W.; Xie, X.; Yin, W.; Li, H.; Liu, M.; Xiao, Y.; Gao, H.; Guo, L.; Xie, J.; Wang, G.; Jiang, R.; Gao, Z.; Jin, Q.; Wang, J.; Cao, B., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* **2020**, 395, 497-506.
11. Vaira, L. A.; Salzano, G.; Deiana, G.; De Riu, G., In Response to Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *The Laryngoscope* **2020**, 130, E695.
12. Jing, Z. C.; Zhu, H. D.; Yan, X. W.; Chai, W. Z.; Zhang, S., Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *European heart journal* **2020**, 41, 1791-1794.
13. Zhao, J.; Rudd, A.; Liu, R., Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke* **2020**, 51, 1356-1357.
14. Klok, F. A.; Kruip, M.; van der Meer, N. J. M.; Arbous, M. S.; Gommers, D.; Kant, K. M.; Kaptein, F. H. J.; van Paassen, J.; Stals, M. A. M.; Huisman, M. V.; Endeman, H., Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research* **2020**, 191, 145-147.
15. Su, H.; Yang, M.; Wan, C.; Yi, L. X.; Tang, F.; Zhu, H. Y.; Yi, F.; Yang, H. C.; Fogo, A. B.; Nie, X.; Zhang, C., Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney international* **2020**, 98, 219-227.
16. Farkash, E. A.; Wilson, A. M.; Jentzen, J. M., Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **2020**, 31, 1683-1687.
17. Jin, Y.; Yang, H.; Ji, W.; Wu, W.; Chen, S.; Zhang, W.; Duan, G., Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* **2020**, 12.
18. Day, M., Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. *BMJ (Clinical research ed.)* **2020**, 369, m1375.
19. Mizumoto, K.; Kagaya, K.; Zarebski, A.; Chowell, G., Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* **2020**, 25.
20. Nishiura, H.; Kobayashi, T.; Miyama, T.; Suzuki, A.; Jung, S. M.; Hayashi, K.; Kinoshita, R.; Yang, Y.; Yuan, B.; Akhmetzhanov, A. R.; Linton, N. M., Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* **2020**, 94, 154-155.

21. Day, M., Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ (Clinical research ed.)* **2020**, 368, m1165.
22. Bai, Y.; Yao, L.; Wei, T.; Tian, F.; Jin, D. Y.; Chen, L.; Wang, M., Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *Jama* **2020**, 323, 1406-1407.
23. Jiang, C.; Yao, X.; Zhao, Y.; Wu, J.; Huang, P.; Pan, C.; Liu, S.; Pan, C., Comparative review of respiratory diseases caused by coronaviruses and influenza A viruses during epidemic season. *Microbes and infection* **2020**, 22, 236-244.
24. Corman, V. M.; Landt, O.; Kaiser, M.; Molenkamp, R.; Meijer, A.; Chu, D. K.; Bleicker, T.; Brünink, S.; Schneider, J.; Schmidt, M. L.; Mulders, D. G.; Haagmans, B. L.; van der Veer, B.; van den Brink, S.; Wijsman, L.; Goderski, G.; Romette, J. L.; Ellis, J.; Zambon, M.; Peiris, M.; Goossens, H.; Reusken, C.; Koopmans, M. P.; Drosten, C., Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* **2020**, 25.
25. Chu, D. K. W.; Pan, Y.; Cheng, S. M. S.; Hui, K. P. Y.; Krishnan, P.; Liu, Y.; Ng, D. Y. M.; Wan, C. K. C.; Yang, P.; Wang, Q.; Peiris, M.; Poon, L. L. M., Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clinical chemistry* **2020**, 66, 549-555.
26. Dolgin, E., Unlocking the potential of vaccines built on messenger RNA. *Nature* **2019**, 574, S10-S12.
27. Pardi, N.; Hogan, M. J.; Porter, F. W.; Weissman, D., mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nature reviews. Drug discovery* **2018**, 17, 261-279.
28. Moderna, I. Moderna Announces Positive Interim Phase 1 Data for its mRNA Vaccine (mRNA-1273) Against Novel Coronavirus. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-1-data-its-mrna-vaccine/>
29. Zhu, F. C.; Li, Y. H.; Guan, X. H.; Hou, L. H.; Wang, W. J.; Li, J. X.; Wu, S. P.; Wang, B. S.; Wang, Z.; Wang, L.; Jia, S. Y.; Jiang, H. D.; Wang, L.; Jiang, T.; Hu, Y.; Gou, J. B.; Xu, S. B.; Xu, J. J.; Wang, X. W.; Wang, W.; Chen, W., Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet (London, England)* **2020**, 395, 1845-1854.
30. Vellozzi, C.; Burwen, D. R.; Dobardzic, A.; Ball, R.; Walton, K.; Haber, P., Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* **2009**, 27, 2114-20.
31. A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>
32. Palacios, R.; Patiño, E. G.; de Oliveira Pioreselli, R.; Conde, M.; Batista, A. P.; Zeng, G.; Xin, Q.; Kallas, E. G.; Flores, J.; Ockenhouse, C. F.; Gast, C., Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **2020**, 21, 853.
33. A Study to Evaluate the Efficacy, Immune Response, and Safety of a COVID-19 Vaccine in Adults ≥ 18 Years With a Pediatric Expansion in Adolescents (12-17 Years) at Risk for SARS-CoV-2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611802>
34. Otero, A.; de Francisco, A.; Gayoso, P.; García, F., Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* **2010**, 30, 78-86.
35. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013; Vol. Volume 3, p 163.
36. Williamson, E. J.; Walker, A. J.; Bhaskaran, K.; Bacon, S.; Bates, C.; Morton, C. E.; Curtis, H. J.; Mehrkar, A.; Evans, D.; Inglesby, P.; Cockburn, J.; McDonald, H. I.; MacKenna, B.; Tomlinson, L.; Douglas, I. J.; Rentsch, C. T.; Mathur, R.; Wong, A. Y. S.; Grieve, R.; Harrison, D.; Forbes, H.; Schultze, A.; Croker, R.; Parry, J.; Hester, F.; Harper, S.; Perera, R.; Evans, S. J. W.; Smeeth, L.; Goldacre, B., Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* **2020**, 584, 430-436.
37. Valeri, A. M.; Robbins-Juarez, S. Y.; Stevens, J. S.; Ahn, W.; Rao, M. K.; Radhakrishnan, J.; Gharavi, A. G.; Mohan, S.; Husain, S. A., Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **2020**, 31, 1409-1415.

38. Flythe, J. E.; Assimon, M. M.; Tugman, M. J.; Chang, E. H.; Gupta, S.; Shah, J.; Sosa, M. A.; Renaghan, A. D.; Melamed, M. L.; Wilson, F. P.; Neyra, J. A.; Rashidi, A.; Boyle, S. M.; Anand, S.; Christov, M.; Thomas, L. F.; Edmonston, D.; Leaf, D. E., Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **2021**, *77*, 190-203.e1.
39. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **2021**, *36*, 87-94.
40. Rincón, A.; Moreso, F.; López-Herradón, A.; Fernández-Robres, M. A.; Cidraque, I.; Nin, J.; Méndez, O.; López, M.; Pájaro, C.; Satorra, À.; Stuard, S.; Ramos, R., The keys to control a COVID-19 outbreak in a haemodialysis unit. *Clinical kidney journal* **2020**, *13*, 542-549.
41. Kato, S.; Chmielewski, M.; Honda, H.; Pecoits-Filho, R.; Matsuo, S.; Yuzawa, Y.; Tranaeus, A.; Stenvinkel, P.; Lindholm, B., Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **2008**, *3*, 1526-33.
42. Smeeth, L.; Thomas, S. L.; Hall, A. J.; Hubbard, R.; Farrington, P.; Vallance, P., Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *The New England journal of medicine* **2004**, *351*, 2611-8.
43. Sánchez-Álvarez, J. E.; Pérez Fontán, M.; Jiménez Martín, C.; Blasco Pelicano, M.; Cabezas Reina, C. J.; Sevillano Prieto Á, M.; Melilli, E.; Crespo Barrios, M.; Macía Heras, M.; Del Pino, Y. P. M. D., SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (SEN). *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* **2020**, *40*, 272-278.
44. Anand, S.; Montez-Rath, M.; Han, J.; Bozeman, J.; Kerschmann, R.; Beyer, P.; Parsonnet, J.; Chertow, G. M., Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study. *Lancet (London, England)* **2020**, *396*, 1335-44.
45. Couchoud, C.; Bayer, F.; Ayav, C.; Béchade, C.; Brunet, P.; Chantrel, F.; Frimat, L.; Galland, R.; Hourmant, M.; Laurain, E.; Lobbedez, T.; Mercadal, L.; Moranne, O., Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. *Kidney international* **2020**, *98*, 1519-1529.
46. Ng, J. H.; Hirsch, J. S.; Wanchoo, R.; Sachdeva, M.; Sakhiya, V.; Hong, S.; Jhaveri, K. D.; Fishbane, S., Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney international* **2020**, *98*, 1530-1539.
47. Kliger, A. S.; Silberzweig, J., Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **2020**, *15*, 707-709.
48. Sánchez-Álvarez, E.; Quiroga, B.; de Sequera, P., Position statement of the Spanish Society of Nephrology on the SARS-CoV-2 vaccines. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* **2021**.
49. Fernandez-Prado, R.; Gonzalez-Parra, E.; Ortiz, A., Often forgotten, transport modality to dialysis may be life-saving. *Clinical kidney journal* **2020**, *13*, 510-512.
50. Maldonado, M.; Ossorio, M.; Del Peso, G.; Santos, C.; Álvarez, L.; Sánchez-Villanueva, R.; Rivas, B.; Vega, C.; Selgas, R.; Bajo, M. A., COVID-19 incidence and outcomes in a home dialysis unit in Madrid (Spain) at the height of the pandemic. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* **2020**.
51. Emilio Sánchez-Alvarez, M. M. a. P. d. S. O., Management of Hemodialysis Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection: Perspective from the Spanish Nephrology. *Kidney360* **2020**, *1*, 1254-1258.
52. Nefrología, S. E. d. REGISTRO S.E.N. COVID-19 INFORME 21 - ESPECIAL PRIMER ANIVERSARIO (18 de marzo 2020 - 6 marzo 2021). <https://mailchi.mp/senefro/registro-epidemiolgico-vhc-vhb-vih-1315090>
53. de Jager, D. J.; Grootendorst, D. C.; Jager, K. J.; van Dijk, P. C.; Tomas, L. M.; Ansell, D.; Collart, F.; Finne, P.; Heaf, J. G.; De Meester, J.; Wetzels, J. F.; Rosendaal, F. R.; Dekker, F. W., Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *Jama* **2009**, *302*, 1782-9.
54. Sarnak, M. J.; Jaber, B. L., Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney international* **2000**, *58*, 1758-64.
55. Sarnak, M. J.; Jaber, B. L., Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest* **2001**, *120*, 1883-7.

56. Stenvinkel, P.; Ketteler, M.; Johnson, R. J.; Lindholm, B.; Pecoits-Filho, R.; Riella, M.; Heimbürger, O.; Cederholm, T.; Girndt, M., IL-10, IL-6, and TNF- $\alpha$ : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney international* **2005**, *67*, 1216-33.
57. Cohen, G.; Hörl, W. H., Immune dysfunction in uremia—an update. *Toxins (Basel)* **2012**, *4*, 962-90.
58. Cavdar, C.; Sayan, M.; Sifil, A.; Artuk, C.; Yilmaz, N.; Bahar, H.; Camsari, T., The comparison of antibody response to influenza vaccination in continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis and renal transplantation patients. *Scandinavian journal of urology and nephrology* **2003**, *37*, 71-6.
59. Kaszubowska, L., Telomere shortening and ageing of the immune system. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* **2008**, *59 Suppl 9*, 169-86.
60. Organization, W. h. WHO/Europe recommendations on influenza vaccination during the 2012–2013 winter season. [http://www.euro.who.int/\\_data/as-sets/pdf\\_file/0006/175254/WHO-Europe-recommendations-on-influenza-vaccination-during-the-2012-2013-winter-season.pdf](http://www.euro.who.int/_data/as-sets/pdf_file/0006/175254/WHO-Europe-recommendations-on-influenza-vaccination-during-the-2012-2013-winter-season.pdf)
61. Chang, Y. T.; Guo, C. Y.; Tsai, M. S.; Cheng, Y. Y.; Lin, M. T.; Chen, C. H.; Shen, D.; Wang, J. R.; Sung, J. M., Poor immune response to a standard single dose non-adjuvanted vaccination against 2009 pandemic H1N1 influenza virus A in the adult and elder hemodialysis patients. *Vaccine* **2012**, *30*, 5009-18.
62. Mastalerz-Migas, A.; Steciwko, A.; Brydak, L. B., Immune response to influenza vaccine in hemodialysis patients with chronic renal failure. *Advances in experimental medicine and biology* **2013**, *756*, 285-90.
63. Lertdumrongluk, P.; Changsirikulchai, S.; Limkunakul, C.; Prachukthum, P.; Punpipit, P.; Buppanharun, R.; Chotpitayasunondh, C., Safety and immunogenicity of a 2009 influenza A (H1N1) vaccine in hemodialysis patients. *Vaccine* **2012**, *30*, 1108-14.
64. Mastalerz-Migas, A.; Gwiazda, E.; Brydak, L. B., Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis—a review. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* **2013**, *19*, 1013-8.
65. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; Guan, L.; Wei, Y.; Li, H.; Wu, X.; Xu, J.; Tu, S.; Zhang, Y.; Chen, H.; Cao, B., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* **2020**, *395*, 1054-1062.
66. Yiqiong Ma, B. D., Xifeng Lv, Jili Zhu, Wei Liang, Lei Liu, Wenduo Bu, Huiling Cheng, Sihao Zhang, Lianhua Yang, Ming Shi, Guohua Ding, Bo Shen, Huiming Wang, 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv* **2020**.
67. Goicoechea, M.; Sánchez Cámara, L. A.; Macías, N.; Muñoz de Morales, A.; Rojas Á, G.; Bascuñana, A.; Arroyo, D.; Vega, A.; Abad, S.; Verde, E.; García Prieto, A. M.; Verdalles, Ú.; Barbieri, D.; Delgado, A. F.; Carbayo, J.; Mijaylova, A.; Acosta, A.; Melero, R.; Tejedor, A.; Benitez, P. R.; Pérez de José, A.; Rodriguez Ferrero, M. L.; Anaya, F.; Rengel, M.; Barraca, D.; Luño, J.; Aragoncillo, I., COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney international* **2020**, *98*, 27-34.
68. Roberto, P.; Francesco, L.; Emanuela, C.; Giorgia, G.; Pasquale, N.; Sara, D., Current treatment of COVID-19 in renal patients: hope or hype? *Internal and emergency medicine* **2020**, *15*, 1389-1398.
69. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* **2020**, *43*, 185-188.
70. Lacout, A.; Perronne, C.; Lounnas, V., Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine* **2021**, *384*, 881-882.
71. Madrid, P. B.; Panchal, R. G.; Warren, T. K.; Shurtleff, A. C.; Endsley, A. N.; Green, C. E.; Kolokoltsov, A.; Davey, R.; Manger, I. D.; Gilfillan, L.; Bavari, S.; Tanga, M. J., Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS infectious diseases* **2015**, *1*, 317-26.
72. Arabi, Y. M.; Deeb, A. M.; Al-Hameed, F.; Mandourah, Y.; Almekhlafi, G. A.; Sindi, A. A.; Al-Omari, A.; Shalhoub, S.; Mady, A.; Alraddadi, B.; Almotairi, A.; Al Khatib, K.; Abdulmomen, A.; Qushmaq, I.; Solaiman, O.; Al-Aithan, A. M.; Al-Raddadi, R.; Ragab, A.; Al Harthy, A.; Kharaba, A.; Jose, J.; Dabbagh, T.; Fowler, R. A.; Balkhy, H. H.; Merson, L.; Hayden, F. G., Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* **2019**, *81*, 184-190.
73. Katzung BG, M. S., Trevor AJ *Farmacologia generale e clinica*. X ed.2011.

74. Chan, J. F.; Yao, Y.; Yeung, M. L.; Deng, W.; Bao, L.; Jia, L.; Li, F.; Xiao, C.; Gao, H.; Yu, P.; Cai, J. P.; Chu, H.; Zhou, J.; Chen, H.; Qin, C.; Yuen, K. Y., Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$ 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of infectious diseases* **2015**, *212*, 1904-13.
75. Yao, T. T.; Qian, J. D.; Zhu, W. Y.; Wang, Y.; Wang, G. Q., A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Journal of medical virology* **2020**, *92*, 556-563.
76. Elfiky, A. A., Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life sciences* **2020**, *253*, 117592.
77. Mulangu, S.; Dodd, L. E.; Davey, R. T., Jr.; Tshiani Mbaya, O.; Proschan, M.; Mukadi, D.; Lusakibanza Manzo, M.; Nzolo, D.; Tshomba Oloma, A.; Ibanda, A.; Ali, R.; Coulibaly, S.; Levine, A. C.; Grais, R.; Diaz, J.; Lane, H. C.; Muyembe-Tamfum, J. J.; Sivahera, B.; Camara, M.; Kojan, R.; Walker, R.; Dighero-Kemp, B.; Cao, H.; Mukumbayi, P.; Mbala-Kingebeni, P.; Ahuka, S.; Albert, S.; Bonnett, T.; Crozier, I.; Duvenhage, M.; Proffitt, C.; Teitelbaum, M.; Moench, T.; Aboulhab, J.; Barrett, K.; Cahill, K.; Cone, K.; Eckes, R.; Hensley, L.; Herpin, B.; Higgs, E.; Ledgerwood, J.; Pierson, J.; Smolskis, M.; Sow, Y.; Tierney, J.; Sivapalasingam, S.; Holman, W.; Gettinger, N.; Vallée, D.; Nordwall, J., A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *The New England journal of medicine* **2019**, *381*, 2293-2303.
78. Administration, U. F. a. D. Fact sheet for health care providers Emergency Use Authorization (EUA) of remdesivir (GS- 5734™). . <https://www.fda.gov/media/137566/download>
79. Beigel, J. H.; Tomashek, K. M.; Dodd, L. E.; Mehta, A. K.; Zingman, B. S.; Kalil, A. C.; Hohmann, E.; Chu, H. Y.; Luetkemeyer, A.; Kline, S.; Lopez de Castilla, D.; Finberg, R. W.; Dierberg, K.; Tapson, V.; Hsieh, L.; Patterson, T. F.; Paredes, R.; Sweeney, D. A.; Short, W. R.; Touloumi, G.; Lye, D. C.; Ohmagari, N.; Oh, M. D.; Ruiz-Palacios, G. M.; Benfield, T.; Fätkenheuer, G.; Kortepeter, M. G.; Atmar, R. L.; Creech, C. B.; Lundgren, J.; Babiker, A. G.; Pett, S.; Neaton, J. D.; Burgess, T. H.; Bonnett, T.; Green, M.; Makowski, M.; Osinusi, A.; Nayak, S.; Lane, H. C., Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *The New England journal of medicine* **2020**, *383*, 1813-1826.
80. Jordan, P. C.; Stevens, S. K.; Deval, J., Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antiviral chemistry & chemotherapy* **2018**, *26*, 2040206618764483.
81. Ruis, C.; Brown, L. K.; Roy, S.; Atkinson, C.; Williams, R.; Burns, S. O.; Yara-Romero, E.; Jacobs, M.; Goldstein, R.; Breuer, J.; Lowe, D. M., Mutagenesis in Norovirus in Response to Favipiravir Treatment. *The New England journal of medicine* **2018**, *379*, 2173-2176.
82. Rocha-Pereira, J.; Jochmans, D.; Dallmeier, K.; Leyssen, P.; Nascimento, M. S.; Neyts, J., Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. *Biochemical and biophysical research communications* **2012**, *424*, 777-80.
83. Dong, L.; Hu, S.; Gao, J., Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics* **2020**, *14*, 58-60.
84. Joshi, S.; Parkar, J.; Ansari, A.; Vora, A.; Talwar, D.; Tiwaskar, M.; Patil, S.; Barkate, H., Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* **2021**, *102*, 501-508.
85. Russell, C. D.; Millar, J. E.; Baillie, J. K., Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet (London, England)* **2020**, *395*, 473-475.
86. Wu, C.; Chen, X.; Cai, Y.; Xia, J.; Zhou, X.; Xu, S.; Huang, H.; Zhang, L.; Zhou, X.; Du, C.; Zhang, Y.; Song, J.; Wang, S.; Chao, Y.; Yang, Z.; Xu, J.; Zhou, X.; Chen, D.; Xiong, W.; Xu, L.; Zhou, F.; Jiang, J.; Bai, C.; Zheng, J.; Song, Y., Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine* **2020**, *180*, 934-943.
87. Du, B.; Qiu, H. B.; Zhan, X.; Wang, Y. S.; Kang, H. Y. J.; Li, X. Y.; Wang, F.; Sun, B.; Tong, Z. H., [Pharmacotherapeutics for the New Coronavirus Pneumonia]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* **2020**, *43*, E012.
88. Alberici, F.; Delbarba, E.; Manenti, C.; Econimo, L.; Valerio, F.; Pola, A.; Maffei, C.; Possenti, S.; Piva, S.; Latronico, N.; Focà, E.; Castelli, F.; Gaggia, P.; Movilli, E.; Bove, S.; Malberti, F.; Farina, M.; Bracchi, M.; Costantino, E. M.; Bossini, N.; Gaggiotti, M.; Scolari, F., Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney international reports* **2020**, *5*, 580-585.



89. Stone, J. H., Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. Reply. *The New England journal of medicine* **2021**.
90. Mehta, P.; McAuley, D. F.; Brown, M.; Sanchez, E.; Tattersall, R. S.; Manson, J. J., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)* **2020**, *395*, 1033-1034.
91. Stone, J. H.; Frigault, M. J.; Serling-Boyd, N. J.; Fernandes, A. D.; Harvey, L.; Foulkes, A. S.; Horick, N. K.; Healy, B. C.; Shah, R.; Bensaci, A. M.; Woolley, A. E.; Nikiforow, S.; Lin, N.; Sagar, M.; Schrager, H.; Huckins, D. S.; Axelrod, M.; Pincus, M. D.; Fleisher, J.; Sacks, C. A.; Dougan, M.; North, C. M.; Halvorsen, Y. D.; Thurber, T. K.; Dagher, Z.; Scherer, A.; Wallwork, R. S.; Kim, A. Y.; Schoenfeld, S.; Sen, P.; Neilan, T. G.; Perugino, C. A.; Unizony, S. H.; Collier, D. S.; Matza, M. A.; Vinh, J. M.; Bowman, K. A.; Meyerowitz, E.; Zafar, A.; Drobni, Z. D.; Bolster, M. B.; Kohler, M.; D'Silva, K. M.; Dau, J.; Lockwood, M. M.; Cubbison, C.; Weber, B. N.; Mansour, M. K., Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *The New England journal of medicine* **2020**, *383*, 2333-2344.
92. (Sobi™), S. O. B. A. p. Sobi to initiate a clinical study to evaluate whether anakinra and emapalumab may relieve complications associated with severe COVID-19 disease. <https://www.sobi.com/sites/default/files/pr/202003183346-1.pdf>.
93. Xu, X. Convalescent plasma for the treatment of severe and critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a prospective randomized controlled trial (ChiCTR2000029757) <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49533>
94. Chewcharat, A.; Chang, Y. T.; Sise, M. E.; Bhattacharyya, R. P.; Murray, M. B.; Nigwekar, S. U., Phase-3 Randomized Controlled Trials on Exclusion of Participants With Kidney Disease in COVID-19. *Kidney international reports* **2021**, *6*, 196-199.
95. Krueger, K. M.; Ison, M. G.; Ghossein, C., Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **2020**, *75*, 417-425.
96. Folegatti, P. M.; Ewer, K. J.; Aley, P. K.; Angus, B.; Becker, S.; Belij-Rammerstorfer, S.; Bellamy, D.; Bibi, S.; Bittaye, M.; Clutterbuck, E. A.; Dold, C.; Faust, S. N.; Finn, A.; Flaxman, A. L.; Hallis, B.; Heath, P.; Jenkin, D.; Lazarus, R.; Makinson, R.; Minassian, A. M.; Pollock, K. M.; Ramasamy, M.; Robinson, H.; Snape, M.; Tarrant, R.; Voysey, M.; Green, C.; Douglas, A. D.; Hill, A. V. S.; Lambe, T.; Gilbert, S. C.; Pollard, A. J., Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* **2020**, *396*, 467-478.
97. Clarke, C.; Prendecki, M.; Dhutia, A.; Ali, M. A.; Sajjad, H.; Shivakumar, O.; Lightstone, L.; Kelleher, P.; Pickering, M. C.; Thomas, D.; Charif, R.; Griffith, M.; McAdoo, S. P.; Willicombe, M., High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **2020**, *31*, 1969-1975.
98. Medicine, J. H. U. o. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
99. Centro de coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo, G. d. E. Actualización número 68, Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). . [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_68\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_68_COVID-19.pdf)
100. F, T. Incidencia de COVID-19 en la Comunidad de Madrid. Webinar SOMANE COVID-19. . <https://www.somane.org/modules.php?name=news&do=showNew&date=20200618&idnews=131>
101. Chen, T.; Wu, D.; Chen, H.; Yan, W.; Yang, D.; Chen, G.; Ma, K.; Xu, D.; Yu, H.; Wang, H.; Wang, T.; Guo, W.; Chen, J.; Ding, C.; Zhang, X.; Huang, J.; Han, M.; Li, S.; Luo, X.; Zhao, J.; Ning, Q., Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed.)* **2020**, *368*, m1091.
102. Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; Zhao, Y.; Li, Y.; Wang, X.; Peng, Z., Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama* **2020**, *323*, 1061-1069.
103. Albalade, M.; Arribas, P.; Torres, E.; Cintra, M.; Alcázar, R.; Puerta, M.; Ortega, M.; Procaccini, F.; Martín, J.; Jiménez, E.; Fernández, I.; de Sequera, P., High prevalence of asymptomatic COVID-19 in haemodialysis: learning day by day in the first month of the COVID-19 pandemic. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología* **2020**, *40*, 279-286.

104. Arons, M. M.; Hatfield, K. M.; Reddy, S. C.; Kimball, A.; James, A.; Jacobs, J. R.; Taylor, J.; Spicer, K.; Bardossy, A. C.; Oakley, L. P.; Tanwar, S.; Dyal, J. W.; Harney, J.; Chisty, Z.; Bell, J. M.; Methner, M.; Paul, P.; Carlson, C. M.; McLaughlin, H. P.; Thornburg, N.; Tong, S.; Tamin, A.; Tao, Y.; Uehara, A.; Harcourt, J.; Clark, S.; Brostrom-Smith, C.; Page, L. C.; Kay, M.; Lewis, J.; Montgomery, P.; Stone, N. D.; Clark, T. A.; Honein, M. A.; Duchin, J. S.; Jernigan, J. A., Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *The New England journal of medicine* **2020**, *382*, 2081-2090.
105. Guan, W. J.; Ni, Z. Y.; Hu, Y.; Liang, W. H.; Ou, C. Q.; He, J. X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C. L.; Hui, D. S. C.; Du, B.; Li, L. J.; Zeng, G.; Yuen, K. Y.; Chen, R. C.; Tang, C. L.; Wang, T.; Chen, P. Y.; Xiang, J.; Li, S. Y.; Wang, J. L.; Liang, Z. J.; Peng, Y. X.; Wei, L.; Liu, Y.; Hu, Y. H.; Peng, P.; Wang, J. M.; Liu, J. Y.; Chen, Z.; Li, G.; Zheng, Z. J.; Qiu, S. Q.; Luo, J.; Ye, C. J.; Zhu, S. Y.; Zhong, N. S., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine* **2020**, *382*, 1708-1720.
106. Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y.; Xia, J.; Yu, T.; Zhang, X.; Zhang, L., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)* **2020**, *395*, 507-513.
107. Wang, R.; Liao, C.; He, H.; Hu, C.; Wei, Z.; Hong, Z.; Zhang, C.; Liao, M.; Shui, H., COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **2020**, *76*, 141-143.
108. Fernández-Fresnedo, G.; Ramos, M. A.; González-Pardo, M. C.; de Francisco, A. L.; López-Hoyos, M.; Arias, M., B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **2000**, *15*, 502-10.
109. Shoji, T.; Niihata, K.; Fukuma, S.; Fukuhara, S.; Akizawa, T.; Inaba, M., Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation. *Clinical and experimental nephrology* **2017**, *21*, 685-693.
110. Gubensek, J.; Lolic, M.; Ponikvar, R.; Buturovic-Ponikvar, J., D-dimer levels in maintenance hemodialysis patients: High prevalence of positive values also in the group without predisposing diseases. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* **2016**, *20*, 198-203.
111. Zou, R.; Chen, F.; Chen, D.; Xu, C. L.; Xiong, F., Clinical characteristics and outcome of hemodialysis patients with COVID-19: a large cohort study in a single Chinese center. *Renal failure* **2020**, *42*, 950-957.
112. Kocak, S. Y.; Kayalar, A. O.; Karaosmanoglu, H. K.; Yilmaz, M., COVID-19 in hemodialysis patients: a single-center experience in Istanbul. *International urology and nephrology* **2021**, 1-13.
113. Wang, M.; Cao, R.; Zhang, L.; Yang, X.; Liu, J.; Xu, M.; Shi, Z.; Hu, Z.; Zhong, W.; Xiao, G., Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* **2020**, *30*, 269-271.
114. Zhang, W.; Zhao, Y.; Zhang, F.; Wang, Q.; Li, T.; Liu, Z.; Wang, J.; Qin, Y.; Zhang, X.; Yan, X.; Zeng, X.; Zhang, S., The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* **2020**, *214*, 108393.
115. Chen, X.; Zhou, B.; Li, M.; Liang, X.; Wang, H.; Yang, G.; Wang, H.; Le, X., Serology of severe acute respiratory syndrome: implications for surveillance and outcome. *The Journal of infectious diseases* **2004**, *189*, 1158-63.
116. Haveri, A.; Smura, T.; Kuivanen, S.; Österlund, P.; Hepojoki, J.; Ikonen, N.; Pitkäpaasi, M.; Blomqvist, S.; Rönkkö, E.; Kantele, A.; Strandin, T.; Kallio-Kokko, H.; Mannonen, L.; Lappalainen, M.; Broas, M.; Jiang, M.; Siira, L.; Salminen, M.; Puumalainen, T.; Sane, J.; Melin, M.; Vapalahti, O.; Savolainen-Kopra, C., Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* **2020**, *25*.
117. Peiris, J. S.; Chu, C. M.; Cheng, V. C.; Chan, K. S.; Hung, I. F.; Poon, L. L.; Law, K. I.; Tang, B. S.; Hon, T. Y.; Chan, C. S.; Chan, K. H.; Ng, J. S.; Zheng, B. J.; Ng, W. L.; Lai, R. W.; Guan, Y.; Yuen, K. Y., Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet (London, England)* **2003**, *361*, 1767-72.
118. Chen, L.; Xiong, J.; Bao, L.; Shi, Y., Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet. Infectious diseases* **2020**, *20*, 398-400.

119. Zhao, J.; Yuan, Q.; Wang, H.; Liu, W.; Liao, X.; Su, Y.; Wang, X.; Yuan, J.; Li, T.; Li, J.; Qian, S.; Hong, C.; Wang, F.; Liu, Y.; Wang, Z.; He, Q.; Li, Z.; He, B.; Zhang, T.; Fu, Y.; Ge, S.; Liu, L.; Zhang, J.; Xia, N.; Zhang, Z., Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2020**, *71*, 2027-2034.
120. Ming Wang, Q. W., Wanzhou Xu, Bin Qiao, Jingwei Wang, Hongyun Zheng, Shupeng Jiang, Junchi Mei, Zegang Wu, Yayun Deng, Fangyuan Zhou, Wei Wu, Yan Zhang, Zhihua Lv, Jingtao Huang, Xiaoqian Guo, Lina Feng, Zunen Xia, Di Li, Zhiliang Xu, Tiangang Liu, Pingan Zhang, Yongqing Tong, Yan Li, Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan. *MedRxiv* **2020**.
121. Xiao, S. Y.; Wu, Y.; Liu, H., Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *Journal of medical virology* **2020**, *92*, 464-467.
122. Hong, K. H.; Lee, S. W.; Kim, T. S.; Huh, H. J.; Lee, J.; Kim, S. Y.; Park, J. S.; Kim, G. J.; Sung, H.; Roh, K. H.; Kim, J. S.; Kim, H. S.; Lee, S. T.; Seong, M. W.; Ryoo, N.; Lee, H.; Kwon, K. C.; Yoo, C. K., Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Annals of laboratory medicine* **2020**, *40*, 351-360.
123. Zhuang, G. H.; Shen, M. W.; Zeng, L. X.; Mi, B. B.; Chen, F. Y.; Liu, W. J.; Pei, L. L.; Qi, X.; Li, C., [WITHDRAWN: Potential false-positive rate among the 'asymptomatic infected individuals' in close contacts of COVID-19 patients]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi* **2020**, *41*, 485-488.
124. Sun, Z. F.; Meng, X. J., Antigenic cross-reactivity between the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and polyclonal antisera of antigenic group I animal coronaviruses: implication for SARS diagnosis. *Journal of clinical microbiology* **2004**, *42*, 2351-2.
125. Lu, S.; Lin, J.; Zhang, Z.; Xiao, L.; Jiang, Z.; Chen, J.; Hu, C.; Luo, S., Alert for non-respiratory symptoms of coronavirus disease 2019 patients in epidemic period: A case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients. *Journal of medical virology* **2021**, *93*, 518-521.
126. Hu, Z.; Song, C.; Xu, C.; Jin, G.; Chen, Y.; Xu, X.; Ma, H.; Chen, W.; Lin, Y.; Zheng, Y.; Wang, J.; Hu, Z.; Yi, Y.; Shen, H., Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China. Life sciences* **2020**, *63*, 706-711.
127. An, P.; Song, P.; Wang, Y.; Liu, B., Asymptomatic Patients with Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Balkan medical journal* **2020**, *37*, 229-230.
128. Carfi, A.; Bernabei, R.; Landi, F., Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama* **2020**, *324*, 603-605.
129. Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z., Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* **2020**, *18*, 844-847.
130. Datta, S. D.; Talwar, A.; Lee, J. T., A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. *Jama* **2020**, *324*, 2251-2252.
131. Greenhalgh, T.; Knight, M.; A'Court, C.; Buxton, M.; Husain, L., Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ (Clinical research ed.)* **2020**, *370*, m3026.
132. Carvalho-Schneider, C.; Laurent, E.; Lemaigen, A.; Beaufils, E.; Bourbao-Tournois, C.; Laribi, S.; Flament, T.; Ferreira-Maldent, N.; Bruyère, F.; Stefic, K.; Gaudy-Graffin, C.; Grammatico-Guillon, L.; Bernard, L., Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **2021**, *27*, 258-263.
133. Hosey, M. M.; Needham, D. M., Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nature reviews. Disease primers* **2020**, *6*, 60.
134. Inoue, S.; Hatakeyama, J.; Kondo, Y.; Hifumi, T.; Sakuramoto, H.; Kawasaki, T.; Taito, S.; Nakamura, K.; Unoki, T.; Kawai, Y.; Kenmotsu, Y.; Saito, M.; Yamakawa, K.; Nishida, O., Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute medicine & surgery* **2019**, *6*, 233-246.
135. Zahariadis, G.; Gooley, T. A.; Ryall, P.; Hutchinson, C.; Latchford, M. I.; Fearon, M. A.; Jamieson, F. B.; Richardson, S.; Kuschak, T.; Mederski, B., Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Canadian respiratory journal* **2006**, *13*, 17-22.



136. Garrigues, E.; Janvier, P.; Kherabi, Y.; Le Bot, A.; Hamon, A.; Gouze, H.; Doucet, L.; Berkani, S.; Oliosi, E.; Mallart, E.; Corre, F.; Zarrouk, V.; Moyer, J. D.; Galy, A.; Honsel, V.; Fantin, B.; Nguyen, Y., Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *The Journal of infection* **2020**, *81*, e4-e6.
137. Cui, S.; Chen, S.; Li, X.; Liu, S.; Wang, F., Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* **2020**, *18*, 1421-1424.
138. Patell, R.; Bogue, T.; Koshy, A.; Bindal, P.; Merrill, M.; Aird, W. C.; Bauer, K. A.; Zwicker, J. I., Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* **2020**, *136*, 1342-1346.
139. Pavoni, V.; Ganesello, L.; Pazzi, M.; Stera, C.; Meconi, T.; Frigieri, F. C., Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *Journal of thrombosis and thrombolysis* **2020**, *50*, 281-286.
140. Merrill, J. T.; Erkan, D.; Winakur, J.; James, J. A., Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nature reviews. Rheumatology* **2020**, *16*, 581-589.
141. Anna S. Nordvig, K. T. R., View ORCID ProfileJoshua Z. Willey, Kiran T. Thakur, Amelia K. Boehme, Wendy S. Vargas, Craig J. Smith, Mitchell S.V. Elkind, Potential neurological manifestations of COVID-19. *Neurology Clinical Practice* **2020**.
142. Belvis, R., Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache* **2020**, *60*, 1422-1426.
143. Arnold, D. T.; Hamilton, F. W.; Milne, A.; Morley, A. J.; Viner, J.; Attwood, M.; Noel, A.; Gunning, S.; Hatrick, J.; Hamilton, S.; Elvers, K. T.; Hyams, C.; Bibby, A.; Moran, E.; Adamali, H. I.; Dodd, J. W.; Maskell, N. A.; Barratt, S. L., Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* **2020**, *76*, 399-401.
144. Heneka, M. T.; Golenbock, D.; Latz, E.; Morgan, D.; Brown, R., Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's research & therapy* **2020**, *12*, 69.
145. Trejo-Gabriel-Galán, J. M., Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia (Barcelona, Spain)* **2020**, *35*, 318-322.
146. Ellul, M. A.; Benjamin, L.; Singh, B.; Lant, S.; Michael, B. D.; Easton, A.; Kneen, R.; Defres, S.; Sejvar, J.; Solomon, T., Neurological associations of COVID-19. *The Lancet. Neurology* **2020**, *19*, 767-783.
147. Tankisi, H.; Tankisi, A.; Harbo, T.; Markvardsen, L. K.; Andersen, H.; Pedersen, T. H., Critical illness myopathy as a consequence of Covid-19 infection. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **2020**, *131*, 1931-1932.
148. Suwanwongse, K.; Shabarek, N., Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *Journal of medical virology* **2021**, *93*, 1150-1153.
149. Rubino, F.; Amiel, S. A.; Zimmet, P.; Alberti, G.; Bornstein, S.; Eckel, R. H.; Mingrone, G.; Boehm, B.; Cooper, M. E.; Chai, Z.; Del Prato, S.; Ji, L.; Hopkins, D.; Herman, W. H.; Khunti, K.; Mbanya, J. C.; Renard, E., New-Onset Diabetes in Covid-19. *The New England journal of medicine* **2020**, *383*, 789-790.
150. Mateu-Salat, M.; Urgell, E.; Chico, A., SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *Journal of endocrinological investigation* **2020**, *43*, 1527-1528.
151. Freeman, E. E.; McMahon, D. E.; Lipoff, J. B.; Rosenbach, M.; Kovarik, C.; Desai, S. R.; Harp, J.; Takeshita, J.; French, L. E.; Lim, H. W.; Thiers, B. H.; Hruza, G. J.; Fox, L. P., The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2020**, *83*, 1118-1129.
152. Huang, C.; Huang, L.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Gu, X.; Kang, L.; Guo, L.; Liu, M.; Zhou, X.; Luo, J.; Huang, Z.; Tu, S.; Zhao, Y.; Chen, L.; Xu, D.; Li, Y.; Li, C.; Peng, L.; Li, Y.; Xie, W.; Cui, D.; Shang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Wang, G.; Wang, Y.; Zhong, J.; Wang, C.; Wang, J.; Zhang, D.; Cao, B., 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)* **2021**, *397*, 220-232.
153. Chopra, V.; Flanders, S. A.; O'Malley, M.; Malani, A. N.; Prescott, H. C., Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Annals of internal medicine* **2020**.
154. Ill, I. d. S. C. COVID-19 in Spain. . <https://cnecovid.isciii.es/covid19>
155. E, O. M.; Byrne, P.; Walsh, K. A.; Carty, P. G.; Connolly, M.; De Gascun, C.; Jordan, K.; Keogh, M.; O'Brien, K. K.; O'Neill, M.; Smith, S. M.; Teljeur, C.; Ryan, M.; Harrington, P., Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A rapid review. *Reviews in medical virology* **2021**, *31*, e2162.

156. Labriola, L.; Scohy, A.; Seghers, F.; Perlot, Q.; De Greef, J.; Desmet, C.; Romain, C.; Morelle, J.; Yombi, J. C.; Kabamba, B.; Rodriguez-Villalobos, H.; Jadoul, M., A Longitudinal, 3-Month Serologic Assessment of SARS-CoV-2 Infections in a Belgian Hemodialysis Facility. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **2020**.
157. Long, Q. X.; Tang, X. J.; Shi, Q. L.; Li, Q.; Deng, H. J.; Yuan, J.; Hu, J. L.; Xu, W.; Zhang, Y.; Lv, F. J.; Su, K.; Zhang, F.; Gong, J.; Wu, B.; Liu, X. M.; Li, J. J.; Qiu, J. F.; Chen, J.; Huang, A. L., Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature medicine* **2020**, *26*, 1200-1204.
158. Roberto Alcázar-Arroyo, J. P., Paula López-Sánchez, Felipe Zalamea, Karina Furaz, Ángel Méndez, Luis Nieto, Rosa Sánchez-Hernández, Soledad Pizarro, Alicia García, Mónica Pereira, Eduardo Gallego-Valcárcel, M<sup>a</sup> Rosario Llópez-Carratala, Ignacio Gadea Gironés, Roberto Martín<sup>15</sup>, Blanca Miranda<sup>16</sup> COVID-FRIAT STUDY group, RAPID DECLINE OF ANTI-SARS-COV-2 ANTIBODIES IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS. THE COVID-FRIAT STUDY. *Clinical kidney journal* **2021**.
159. Tang, H.; Tian, J. B.; Dong, J. W.; Tang, X. T.; Yan, Z. Y.; Zhao, Y. Y.; Xiong, F.; Sun, X.; Song, C. X.; Xiang, C. G.; Tu, C.; Lei, C. T.; Liu, J.; Su, H.; Huang, J.; Qiu, Y.; Miao, X. P.; Zhang, C., Serologic Detection of SARS-CoV-2 Infections in Hemodialysis Centers: A Multicenter Retrospective Study in Wuhan, China. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **2020**, *76*, 490-499.e1.
160. Xu, X.; Nie, S.; Sun, J.; Kong, Y.; Liang, M.; Li, D.; Ma, T.; Peng, J.; Gao, S.; Shao, Y.; Zha, Y.; Peng, G.; Ren, C.; Huang, A.; Hou, F. F., The Cumulative Rate of SARS-CoV-2 Infection in Chinese Hemodialysis Patients. *Kidney international reports* **2020**, *5*, 1416-1421.
161. Pollán, M.; Pérez-Gómez, B.; Pastor-Barriuso, R.; Oteo, J.; Hernán, M. A.; Pérez-Olmeda, M.; Sanmartín, J. L.; Fernández-García, A.; Cruz, I.; Fernández de Larrea, N.; Molina, M.; Rodríguez-Cabrera, F.; Martín, M.; Merino-Amador, P.; León Paniagua, J.; Muñoz-Montalvo, J. F.; Blanco, F.; Yotti, R., Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet (London, England)* **2020**, *396*, 535-544.
162. Ibarrondo, F. J.; Fulcher, J. A.; Goodman-Meza, D.; Elliott, J.; Hofmann, C.; Hausner, M. A.; Ferbas, K. G.; Tobin, N. H.; Aldrovandi, G. M.; Yang, O. O., Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *The New England journal of medicine* **2020**, *383*, 1085-1087.
163. Baumgarth, N.; Nikolic-Žugich, J.; Lee, F. E.; Bhattacharya, D., Antibody Responses to SARS-CoV-2: Let's Stick to Known Knowns. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **2020**, *205*, 2342-2350.
164. Nguyen-Contant, P.; Embong, A. K.; Kanagaiah, P.; Chaves, F. A.; Yang, H.; Branche, A. R.; Topham, D. J.; Sangster, M. Y., S Protein-Reactive IgG and Memory B Cell Production after Human SARS-CoV-2 Infection Includes Broad Reactivity to the S2 Subunit. *mBio* **2020**, *11*.
165. Reddy, S.; Chitturi, C.; Yee, J., Vaccination in Chronic Kidney Disease. *Advances in chronic kidney disease* **2019**, *26*, 72-78.



# ANEXO 1. Protocolo asistencial COVID-19 V4 de la FJD

## MANEJO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

CUADRO CLINICO	MANEJO	TRATAMIENTO
<b>ENFERMEDAD NO COMPLICADA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre, mialgias, síntomas respiratorios vías altas</li> <li>- Sin crepitantes bilaterales</li> <li>- Rx tórax normal</li> <li>- SIN hipoxemia: Sat. &gt; 93%</li> <li>- Sin factores de riesgo<sup>1</sup></li> </ul>	<b>A L T A</b>  <b>H O S P I T A L A R I A</b>	<b>TRATAMIENTO AL ALTA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento sintomático</li> <li>+               <ul style="list-style-type: none"> <li>- HBPM en pacientes con factores de riesgo<sup>1</sup>.</li> <li>- Seleccionar en Formulario clínico en pestaña COVID19 → Diagnóstico clínico sin PCR</li> </ul> </li> </ul>
<b>No NEUMONIA</b> en paciente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre y síntomas respiratorios</li> <li>- CON Factores de riesgo<sup>1</sup></li> <li>- SIN factores de mal pronóstico<sup>2</sup></li> <li>- Rx tórax normal</li> </ul>		
<b>NEUMONÍA LEVE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SIN Factores de riesgo<sup>1</sup> ni factores mal pronóstico<sup>2</sup></li> <li>- CURB-65 &lt; 2</li> <li>- Sat.O2&gt;93% y FR&lt;20.</li> <li>- Rx tórax: infiltrado unilateral o bilateral</li> </ul>		<b>TRATAMIENTO AL ALTA</b> <b>(hacer prescripción y pedir a farmacia para entregar al paciente):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consentimiento verbal para tto</li> <li>• Entregar tratamiento en <u>Urgencias</u>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidroxicloroquina* 400 mg/12h 1<sup>er</sup> día y luego 200 mg/12h (5 días)</li> <li>+                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cotrimoxazol 800/160mg/24h ó Doxiciclina 100 mg/12h ó Levofloxacino 500 mg/24h (5 días)</li> </ul> </li> <li>+                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- HBPM profiláctica 7 días a todos los pacientes (1<sup>a</sup> dosis en Urgencias para aprendizaje, resto entregar al paciente)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>INFECCIÓN RESPIRATORIA MODERADA GRAVE:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>CURB 65 &gt;2 o FINE &gt;II</li> <li>Sat.O2 &lt; 93% o FR &gt; 20 o PaO2 &lt; 65mmHg</li> <li>Crepitantes bilaterales</li> <li>Rx tórax: infiltrados bilaterales</li> </ul>	<b>I N G R E S O</b>	<b>TRATAMIENTO EN INGRESO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia específica (ver cuadro A1 de hospitalización)</li> <li>+               <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciclosporina A (CI escrito)</li> </ul> </li> <li>+               <ul style="list-style-type: none"> <li>HBPM profiláctica</li> </ul> </li> <li>+               <ul style="list-style-type: none"> <li>En Sepsis: Valorar asociar antimicrobiano en función de FR del paciente y datos de sobreinfección (Ceftriaxona 2g/24h o Ceftazidima o Cefepime)</li> <li>Si VMNI poner FILTRO ANTIVIRICO antes de conexión a la maquina</li> </ul> </li> </ul>
<b>DISTRÉS RESPIRATORIO</b> (PaO2/FiO2 < 150) ó <b>SEPSIS/SHOCK SÉPTICO</b>		<b>AVISAR UCI</b>

inmunosupresión

<sup>2</sup> **FACTORES DE MAL PRONOSTICO:** Linfopenia (< 800 células), ferritina > 500 ug/L, elevación de LDH, DD, CPK o troponina (no en fases precoces, pero su elevación confiere mal pronóstico), hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, mal control glucémico/descompensación hiperglucémica

<sup>3</sup> **PETICIONES URGENCIAS:** perfil urgencias + (LDH, CK, CK-MB, PCR, Tropono I, Dímero D, ác. Láctico, ferritina). Si disnea o Sat.O2 basal <93% → gasometría arterial. Rx tórax portátil en pacientes encamados, y normal en ambulantes.

<sup>4</sup> **PCR sólo si:** etiología dudosa de neumonía, inmunodeprimidos y oncológicos, gestantes.

**AVISAR BUSCA NEUMOLOGIA (863059):**

Necesidad de O2 GN> 4 L para Sat. O2 90%, TAQUIPNEA o DISNEA intensa, BRONCOESPASMO severo o MALA MECANICA RESPIRATORIA

**TRATAMIENTO MEDICO DE LA NEUMONITIS AL INGRESO**  
**EN HOSPITALIZACIÓN (según situación funcional respiratoria: día 1)**

INGRESO	NIVEL DE GRAVEDAD (según niveles de soporte ventilatorio)	
PLANTA	Necesidad de O2 con GN o FIO2 hasta 35%	<b>A1</b> Terapia antimicrobiana + Terapia específica (TE): - Terapia antiviral* combinada según guías - Hidroxicloroquina + Ciclosporina A (CsA) + HBPM + Acetilcisteína (AC) 600 mg/12h i.v. + Metilprednisolona (MP) 250 mg/día i.v. x 3 días, seguidos de 40-80 mg/día i.v. los días 4º y 5º
	Necesidad de O2 con 40%≥FIO2≤60%	<b>A2</b> Terapia antimicrobiana+TE+CsA+HBPM+AC + MP 250 mg/día i.v. x 3 días. Valorar Tocilizumab 400 mg, 1 dosis i.v. seguido de MP 40-80 mg/día i.v. 2 días
	Necesidad de O2 con FIO2>60%	<b>A3</b> Terapia antimicrobiana+TE+CsA+HBPM+AC + MP 250 mg i.v. 1º día, Tocilizumab 400 mg, 1 dosis i.v. en el 2º día, seguido de MP 40-80 mg/día i.v. 4-5 días
UCIR		<b>N1</b> Terapia antimicrobiana+TE+CsA+HBPM+AC + MP 250 mg i.v. 1º día, Tocilizumab 400 mg, 1 dosis i.v. el 2º día, seguido de MP 40-80 mg/día i.v. 4-5 días
	Necesidad de OAF con FIO2>50% o flujo>30 l.p.m.	<b>N2</b> Terapia antimicrobiana+TE+CsA+HBPM+AC + Tocilizumab 400 mg, 1 dosis i.v.±pulsos de MP 250 mg/día (1-3 días) ó Anakinra
	CPAP o VNI con Helmet + O2 terapia	<b>N3</b> Terapia antimicrobiana + TE+ CsA+HBPM+AC + Tocilizumab 400 mg, 1 dosis i.v.±pulsos de MP 250 mg/día (1-3 días) ó Anakinra
UCI	VMI con PaO2/FiO2 ≥ 200	<b>R1</b> Terapia antimicrobiana + TE + CsA+HBPM+NAC. + Tocilizumab 400 mg, 1 dosis i.v. + Corticoides (pauta de sepsis). Considerar pulsos de MP 250 mg/día (1-3 días) ó Anakinra
	VMI con PaO2/FiO2 < 200	<b>R2</b> Terapia antimicrobiana + TE + CsA+HBPM+NAC + Tocilizumab 400 mg, 1 dosis i.v.. + Corticoides (pauta de sepsis). Considerar pulsos de MP
	Lo anterior + SEPSIS (qSOFA 2 de 3) y/o fallo multiorgánico	<b>R3</b> Terapia antimicrobiana + TE + CsA+HBPM+NAC + Tocilizumab 400 mg, 1 dosis i.v. + Corticoides (pauta de sepsis). Considerar pulsos de MP 250 mg/día (1-3 días) ó Anakinra

**Tras el día 1 de ingreso:**

- Escalar ciclosporina A según respuesta+/-tolerancia
- Según PROGRESION de NIVEL DE GRAVEDAD, añadir secuencialmente las medidas NO adoptadas previamente.

Escala CURB-65		qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment):
C- Confusión	1 punto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glasgow <math>\leq 14</math></li> <li>- Presión sistólica <math>\leq 100</math> mm Hg</li> <li>- Frecuencia respiratoria <math>\geq 22</math> r.p.m.</li> </ul>
U- BUN > 19 mg/dL	1 punto	
R- Frecuencia respiratoria $>30$	1 punto	
B- 1A (1AS $<90$ o 1AD $\leq 60$ mm Hg)	1 punto	
Edad $\geq 65$ años	1 punto	

**ANTIPALUDICOS (v.o.):**

- **Hidroxicloroquina** 400 mg/12 h el 1<sup>er</sup> día seguido de 200 mg/12 h durante 5 días ó
- Cloroquina 500 mg/12 horas durante 5 días (sólo si no se puede administrar HCQ)

**\*TERAPIA ANTIVIRAL (sólo durante la 1ª semana de síntomas), según guías (hasta 7 días):**

- Lopinavir/ritonavir 200/50 (Kaletra), 2 comp/12 h ó
- Remdesivir: dosis de carga de 200 mg/i.v. seguido de 100 mg/día/i.v. del día 2 al día 7 (en casos graves/muy graves si disponibilidad).

**TERAPIA ANTIMICROBIANA:**

- Cotrimoxazol 800/160 mg/24 horas (opción preferente) o Doxiciclina 100 mg/12 horas 5 días
- Otro tratamiento según perfil

**CORTICOTERAPIA:**

- Administración de pulsos de MP de 250 mg/día i.v. (1-3 días) en las siguientes circunstancias:
  - a) Terapia antiinflamatoria de inducción al ingreso (A1-A3 y N1)
  - b) Fallo a tratamientos incluyendo rescate con Tocilizumab
  - c) Paciente no candidato a Tocilizumab ni a medidas extraordinarias de soporte vital
- Nos ajustaremos a las guías de tratamiento de la sepsis y el shock séptico que incluyen la administración diaria de Hidrocortisona 200 mg (o su equivalente: Metilprednisolona 40 mg) i.v. cada 12 a 24 horas

**CICLOSPORINA A:**

- Se excluyen pacientes con insuficiencia renal (estadios 4 y 5: FG<30 mL/min según fórmula de Cockcroft-Gault)
- No se iniciará en pacientes con HTA descontrolada hasta lograr un control aceptable
- Vía de administración preferente: oral.
  - Cápsulas de 50 mg y 100 mg, ó
  - Solución oral: 1 mL=100 mg
- Opción de administración i.v. en caso necesario
- Reducir dosis a pauta inmediatamente inferior en caso de un  $\uparrow$  30% en la cifra basal de creatinina o mal control de la TA.
- PRECAUCION: Tanto la terapia antiviral como tocilizumab AUMENTAN los niveles plasmáticos de ciclosporina
- Si se administra tocilizumab, desescalar CsA a la dosis inicial y volver a escalar a las 48 horas.
- En caso de dudas de dosificación, determinar niveles plasmáticos (rango terapéutico mínimo de 100 a 250 ng/mL)

**DOSIS DE INICIO y ESCALADA (cada 48 h):**

- <60 kg: 100 mg/día (50-0-50) ó (0,5 mL-0-0,5 mL)  
 60-80 kg: 150 mg/día (100-0-50) ó (1 mL-0-0,5 mL)  
 >80 kg: 200 mg/día (100-0-100) ó (1 mL-0-1 mL)
- Si buena tolerancia:
    - <60 kg: 150 mg/día (100-0-50) ó (1 mL-0-0,5 mL)
    - 60-80 kg: 200 mg/día (100-0-100) ó (1 mL-0-1 mL)
    - >80 kg: 300 mg/día (150-0-150) ó (1,5 mL-0-1,5 mL)
  - Seguir escalando de forma personalizada según tolerancia y requerimientos hasta 5 mg/Kg/día fraccionados en 2 a 4 dosis. Titular en solución si precisa.

**DOSIS MÍNIMA** en caso de precisar reducción de la dosis de inicio:

- <80 kg: 50 mg/día (50-0-0) ó (1 mL-0-0)  
 ≥80 kg: 100 mg/día (50-0-50) ó (0,5 mL-0-0,5 mL)

**MANTENIMIENTO y SUSPENSIÓN:**

- Esta medicación no se retirará durante el ingreso siempre que el equipo médico considere que el paciente está beneficiándose de su uso.
- En caso de mejoría clínica, reducir a dosis de inicio hasta la retirada.
- Al alta:
  - Pacientes no graves: Completar 1 semana de tratamiento (2 semanas desde el inicio de los síntomas).
  - Pacientes graves: Completar 15 días (3 semanas desde el inicio de los síntomas)

**TOCILIZUMAB: dosis única de 400 mg i.v.****Criterios de administración:**

- Paciente que durante el ingreso progresa resistente a ciclosporina A
- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (A3)
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (N o R)
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave.
- En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) y/o niveles de dímero-D (> 400 ng/ml) o dímero-D en aumento progresivo.
- Procalcitonina normal

**Está contraindicado ó no se recomienda en:**

- Evidencia de coinfección bacteriana (clínica, procalcitonina elevada, ...) y/o sepsis por otros patógenos distintos de COVID-19.
- AST/ALT >10 veces valor de referencia
- Neutrófilos < 500
- Plaquetas < 50.000
- Embarazo
- Antecedentes de diverticulitis
- Baja expectativa de supervivencia según criterios de enfermo crítico.

**ANAKINRA: 100 mg/día. s.c. de 3 a 7 días.****Criterios de administración:**

- Fallo a Tocilizumab
- Paciente no candidato a Tocilizumab
- Alta demanda, contraindicación o dosis acumulada de corticoterapia para controlar la respuesta inflamatoria.
- Respuesta Inflamatoria Sistémica grave con niveles bajos de IL-6 ( $\leq 40$  pg/ml).

**Está contraindicado ó no se recomienda en:**

- Neutrófilos  $< 1500$
- Otras infecciones activas graves
- Embarazo

**USO DE HEPARINA**

Según protocolo de la Comisión de Trombosis (02/04/20):

**CRITERIOS DE ADMINISTRACION** (salvo contraindicación: sangrado y/o plaquetas  $< 30.000$ ) y **DOSIS (tabla 1):**

- Pacientes con factores de riesgo o con neumonía dados de ALTA desde el S. de URGENCIAS: Dosis profiláctica
- TODOS los pacientes **HOSPITALIZADOS:**
  - **DOSIS PROFILACTICA** en pacientes sin anticoagulación previa
    - Si el aclaramiento de creatinina (CrCl) es  $< 30$  mL/min, utilizar Tinzaparina o ajustar según **tabla 2**
    - Si existe contraindicación para HBPM, utilizar FONDAPARINUX 2,5 mg/24 horas s.c.
  - Considerar **DOSIS INTERMEDIAS** en pacientes con  $DD > 3000$ .
  - Considerar **DOSIS INTERMEDIAS o TERAPEUTICAS** a criterio del médico tratante según situación clínica del paciente aunque el  $DD < 3000$ , siempre que el riesgo de sangrado no sobrepase el beneficio potencial.
  - Considerar cambio a HBPM en DOSIS TERAPEUTICAS en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACODs) o antivitamina K (AVK).
- TODOS los pacientes dados de **ALTA** desde **HOSPITALIZACION:**
  - Dosis profiláctica durante 7-10 días
  - En pacientes con tratamiento anticoagulante previo: Dosis terapéuticas durante 7-10 días cuando sean dados de alta con tratamiento para COVID19.

**OTRAS CONSIDERACIONES:**

- El tratamiento con antiagregantes NO contraindica el uso profiláctico de heparina
- Pacientes con cuadro clínico compatible con infección por COVID19 y neumonía o sin neumonía pero alto riesgo trombótico dados de ALTA desde el S. de URGENCIAS: Dosis profiláctica
- En mujeres que tomen anticonceptivos hormonales, se recomienda su suspensión temporal salvo prescripción ginecológica.
- **MONITORIZACION** de HBPM, en los siguientes casos (Busca de HEMATOLOGÍA-Anticoagulación **863892**):
  - Pacientes con insuficiencia renal
  - Pacientes con peso  $< 50$  kgs o  $> 120$  kgs
- Indicación de uso de **HEPARINA NO FRACCIONADA:**
  - Pacientes con  $FG < 15$  mL/min.
  - Pacientes con potencial riesgo de sangrado y con potencial necesidad de reversión rápida y completa con protamina.
- En pacientes con **ALTO RIESGO HEMORRAGICO**, utilizar **METODOS MECANICOS** (compresión neumática intermitente).
- **INTERACCIONES** de los anticoagulantes de acción directa y los cumarínicos con los fármacos empleados en el tratamiento del COVID19: [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org).

Para más detalles, consultar el protocolo de la Comisión de Trombosis



Tabla 1

HBPM disponibles	Dosis terapéuticas	Dosis intermedias	Dosis profilácticas
<b>Enoxaparina</b>	1,5 mg/kg/24 h 1 mg/kg/12 h	1 mg/kg/24 h	20 mg/24 h 40 mg/24 h
<b>Bemiparina</b>	115 UI/kg/24 h	80 UI/kg/24 h	2500 UI/24 h 3500 UI/24 h
<b>Tinzaparina*</b> (en CrCl=15-30 mL/min)	175 UI/kg/24 h	100 UI/kg/24 h	3500 UI/24 h 4500 UI/24 h
<b>Fondaparinux</b>	5 mg/24 h (<50 kgs) 7,5 mg/24 h (50-100 kgs) 10 mg/24 h (>100 kgs)		2,5 mg/24 h

\*Se puede revertir en un 80% con sulfato de protamina

**Tabla 2- HBPM: Ajuste de dosis en función del FG (tratamiento)**

	20 mL/min	30 mL/min	30-50-80 mL/min
<b>TINZAPARINA</b>	Misma dosis Monitorizar niveles anti-Xa	No es necesario ajuste de dosis	
<b>ENOXAPARINA</b>	Reducir dosis 50%: 1 mg/kg/24 h Monitorizar niveles anti-Xa	Monitorización clínica	
<b>BEMIPARINA</b>	Ajustar niveles al 75% (aprox. 85 UI/kg/24h) Monitorizar niveles anti-Xa	Monitorización clínica	

### PERFILES ANALITICOS

Al ingreso y semanal o en caso de deterioro,

**Perfil COVID-19 INGRESO COMPLETO** que incluye:

Perfil diálisis general (hemograma, glucosa, BUN, urea, creatinina, Na, K, albúmina, ácido úrico, bilirrubina directa y total, Ca, P, Cl, colesterol total, triglicéridos, ferritina, sideremia y transferrina, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, GGT)

PCR, CK

Troponina I, dímero D

IL-6, KL6, ECA, procalcitonina, subpoblaciones linfocitarias, 25 (OH) vit D3, IgG, IgA e IgM

**Niveles de ciclosporina:** semanal

Cada 48 horas,

**Perfil COVID-19 INGRESO BASICO** que incluye:

Perfil diálisis general

PCR, CK

Troponina I, dímero D

Si se sospecha sobreinfección bacteriana, valorar:

**Antigenurias, hemocultivos**

### Otras medidas en PLANTA de HOSPITALIZACIÓN

**Al ingreso:**

- **TROMBOPROFILAXIS con HBPM** en todos los pacientes salvo que exista contraindicación.
- Valorar retirada de IECA, ARA-II y resto de medicación no imprescindible.
- No usar nebulizaciones (riesgo de aerosoles). En caso de necesidad por ser pacientes con patología respiratoria crónica, valorar administración en cartucho presurizado asociado a cámara espaciadora.
- Manejo conservador de la fluidoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria sin evidencia de shock.

**Radiografía de tórax:**

- Pre-alta ó
- Si empeoramiento clínico

**Valorar y anotar diariamente:**

- Estado general, nivel de conciencia
- Preguntar por efectos adversos GI (diarrea, náuseas,... por antirretrovirales)
- T<sup>a</sup> (°C), FC, tensión arterial, FR, SO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>,
- Auscultación pulmonar
- Vigilar **glucemias** en pacientes con corticoterapia

**Alta:**

- Si la situación clínica lo permite, aunque la PCR del virus sea positiva.
- Tratamiento: Según tabla de tratamientos (más arriba)  
HBPM profiláctica, 7-10 días
- Aislamiento domiciliario con seguimiento por AP al menos 14 días desde el alta o resultado de laboratorio negativo.
- Se adjuntarán recomendaciones de manejo hospitalario.

### ADDENDUM: Finalidad y Justificación de este protocolo

Este documento ha sido elaborado y aprobado por los Servicios de **Neumología, Enfermedades Infecciosas/ Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios, Urgencias Hospitalarias y Reumatología.**

Contexto para la implementación de un protocolo de actuación multidisciplinar en estos pacientes:

1. Escalada de nuevos casos.
2. Gravedad variable que sugiere la necesidad de disponer de marcadores predictivos en fases precoces de la enfermedad que ayuden en la toma de decisiones.
3. Los mecanismos de daño tisular asociados al nCoV pueden ser secundarios a diferentes interacciones virus-huésped, entre las que se encuentran: la respuesta inflamatoria, las respuestas intracelulares de estrés, la alta replicación viral y la regulación del tono vascular
4. Alta demanda de recursos hospitalarios, incluyendo soporte ventilatorio durante tiempos largos, lo que produce un riesgo evidente de bloqueo de los medios disponibles
5. No existencia en este momento de medidas terapéuticas que hayan demostrado eficacia, incluyendo el uso de antivirales. El uso fuera de ficha técnica de estos agentes hace imprescindible utilizar una secuencia de tratamientos basados en medidas de coste/eficacia, seguridad y modelos patogénicos con base científica
6. Además de los fármacos con efecto anti-viral directo, los responsables de este documento consideramos fundamental aportar una medicación inmunomoduladora en las medidas terapéuticas de estos pacientes.
7. Las recomendaciones para el tratamiento de la infección por 2019-nCoV abordan el uso de agentes antivirales y las medidas de soporte. Sin embargo, no se posicionan respecto al uso de fármacos inmunomoduladores, por lo que la elección de los protocolos es responsabilidad de los equipos clínicos.
8. El propósito final de la propuesta es adherirnos a un único procedimiento consensuado, que permita tener datos útiles de práctica clínica, para poder revisar los resultados en el corto plazo, en función de los que diseminarlo o realizar las modificaciones oportunas.

### UTILIZACION DE MEDICACIONES INMUNOMODULADORAS EN USO FUERA DE INDICACION:

#### Antipalúdicos:

- Tienen un efecto en reducir la salida del virus de las células y por tanto la infectividad y el riesgo de contagio.
- Su uso en el paciente crítico es más controvertido, aunque en la actualidad tiende a mantenerse esta medicación.
- Se debe vigilar toxicidad neuromuscular y evitar en historia de enfermedades retinianas.

#### Tocilizumab:

Este agente biológico es muy eficaz en el control de la tormenta de citoquinas y la activación macrofágica, procesos que muy probablemente ocurren en los pacientes graves con 2019-nCoV. Su efectividad en los pacientes de Wuhan y Brescia han llevado a avalar su uso en las guías clínicas de tratamiento. Son argumentos en contra de su uso en primera línea su potente acción, que puede dar lugar a complicaciones en pacientes debilitados y su alto coste. Siguiendo la pauta empleada en los ensayos clínicos chinos, lo utilizaremos en pauta de rescate de 400 mg i.v. (ver tabla más arriba).

#### Ciclosporina A:

Existen datos en la literatura que apoyan el efecto de esta medicación como pan-inhibidor de coronavirus. Su acción permite el rescate de la disfunción celular y mitocondrial mediada por la presencia del virus en el citoplasma. Esta acción podría ser fundamental en la protección del distrés respiratorio y del fallo cardíaco.

La elección para su uso se basa además en:

- Que no interfiere con la respuesta antiviral (es seguro)
- Coste-eficacia
- Rapidez de acción
- Puede actuar a baja concentración, permite aumento progresivo de dosis y es fácil de monitorizar

## **ANEXO 2. PROTOCOLO HEMODIALISIS PARA DIAGNOSTICO COVID-19 (4-20)**

Por ello, se establecen las siguientes instrucciones para el diagnóstico COVID-19 en la atención en diálisis en la FJD:

1. El diagnóstico de COVID-19 en cuadro típico de neumonía bilateral intersticial se realizará por criterios clínicos y radiológicos, sin necesidad de solicitar PCR SARS-CoV-2. Será considerado caso posible.
2. Los pacientes sin criterio de ingreso ni de atención hospitalaria urgente pueden ser dados de alta para seguimiento y aislamiento domiciliario o en hotel medicalizado, en función de sus condiciones. Serán considerados como caso posible.
3. Se realizará PCR SARS-CoV-2 de acuerdo a los siguientes criterios:
  - Cuadros neumonía atípicos (no patrón inicialmente característico COVID-19)
  - Infección respiratoria en pacientes especiales tales como inmunodeprimidos y oncológicos.
  - alguna situación relacionada con la logística de la distribución de enfermos en los hospitales:
    - Sospecha de COVID-19 en planta de hospital no COVID-19.
    - Alta de pacientes a residencias.
  - Gestantes.
  - Diagnóstico en personal sanitario.
4. Ante un paciente con sospecha de COVID y que tenga PCR negativo se incluirá en sala COVID si:
  - Rx con neumonía bilateral severa con desaturación.
  - Rx con neumonía de cualquier tamaño y signos analíticos (Linfopenia, Ferritina, Dimero D y Troponina altas).
  - Fiebre alta persistente y signos analíticos (Linfopenia, Ferritina, Dimero D y Troponina altas).

5. Otro aspecto para retirar aislamiento

- Se le sacará del aislamiento cuando PCR sea negativo 2 semanas después de la desaparición de la clínica.
- Si el PCR era negativo se le repetirá igualmente 2 semanas después de la desaparición de la clínica.

### ANEXO 3. PLAN DE ACTUACION DEL CORONAVIRUS EN LA UNIDAD DE DIÁLISIS DE LA FJD

Desde el primer caso de coronavirus en España nuestra unidad de diálisis ha implementado el protocolo de gripe, ampliado. Esto significa que todo paciente y personal en la sala necesita mascarilla y lavado de manos. En el caso de personal las medidas de precaución universal se deberán extremar. Los pacientes están avisados y saben cómo actuar.

Pero a la vista del crecimiento del brote epidémico, no estamos exentos de riesgo de contagio. Por esa razón se deberían tener en cuenta las siguientes posibilidades

**a) Personal:** Si un profesional sanitario de la unidad presenta fiebre o síntomas respiratorios en su domicilio y existe sospecha de contagio, deberá permanecer en su domicilio y avisar al 112. Si ocurre durante el trabajo. Debe ser remplazado y en su casa llamará al 112. Con las medidas actuales, si son llevadas adecuadamente, es poco probable la transmisión entre compañeros. Una vez conocido si es o no positivo se procederá.

**b) Pacientes:**

**1. En FJD:** Si un paciente tuviera sospecha de infección en su domicilio llamará al 112 y se hará el estudio. Si lo notifica en el hospital, valorar mandar a urgencias para realizar la prueba.

Si un caso es dudoso, o positivo se debe aislar la sala de 3 puestos independiente, con personal independiente con medidas de máximo aislamiento (Mascarillas FP2, gafas, bata y lavado de manos). La sala actual es pequeña y favorece la transmisión a otros pacientes. Para ello la sala debería vaciarse, mandando provisionalmente pacientes a Santa Engracia. Como único problema es un paciente HVC que debería mandarse también al centro Santa Engracia, aunque precise personal independiente. Se podrían dializar 12 pacientes en 4 turnos y hasta 18 en 6. Necesitaríamos 1 enfermera y un auxiliar cada 8 horas. Otro problema añadido es el no disponer de limpieza durante toda la sesión. Debería haber una limpiadora toda la sesión que cuidara de ambas salas con material independiente. La limpieza de la sala está incluida en todos los protocolos de actuación.

Otro problema es las diálisis en la UCI. Actualmente se está realizando. En la UCI hay varios pacientes positivos. El personal de enfermería con medidas de aislamiento

solo debe trabajar en ese lugar. El monitor permanecerá allí, así como el tratamiento de agua hasta el final del tratamiento.

2. **En el Centro Diálisis Santa Engracia:** Se debe de conocer ya, donde dializará los pacientes del centro satélite si ocurre un positivo. En el caso de que resulte un caso positivo, en ese centro tienen una ratio inferior de pacientes/enfermera, pero no tienen un lugar aislado, además estos pacientes suelen requerir ingreso por su comorbilidad, por lo que lo correcto sería dializarlos aquí, salvo que su número sea demasiado alto.

## **ANEXO 4. Estándares de comportamiento para el manejo del coronavirus (SARS-CoV-2) elaborados en diálisis**

Si bien consideramos que los pacientes en tratamiento de diálisis están indudablemente más expuestos a contraer enfermedades infecciosas y luego tienen manifestaciones más importantes que la población que no recibe diálisis, NO hay razón para adoptar medidas profilácticas específicas en toda la población de diálisis, si no es que dictan el sentido común y reglas de protección individual que siempre deben estar en uso.

- A. En las salas de espera de los pacientes, pida colocar dispensadores de alcohol e invite a los pacientes a usarlos.
- B. Se debe invitar a los pacientes de hemodiálisis a lavarse las manos y el brazo de la fístula antes de comenzar la diálisis y desinfectar completamente las áreas de punción.
- C. El personal médico y de enfermería que asiste a las salas de diálisis debe usar mascarillas quirúrgicas y gafas protectoras, lavarse las manos con agua y jabón y usar sistemáticamente soluciones alcohólicas.

Manejo de los diversos casos hipotéticos:

1. Ausencia de manifestaciones de enfermedad, deben usar la máscara quirúrgica de cuando Llegue al centro (antes de que no sea nuestra responsabilidad) cuando salgan, luego, durante toda la sesión de diálisis, en caso de estornudos, use pañuelos desechables y tírelos después de cada uso individual y la aplicación rigurosa de las disposiciones sobre desinfección. recomendado.
2. Paciente que llega a diálisis con fiebre o vías respiratorias infecciosas. El paciente debe ser enviado a la Urgencia donde será evaluado. Si tras la valoración médica el paciente precisa realización de PCR. Teniendo en cuenta que el tiempo promedio para obtener el resultado final del hisopo es de alrededor de 48 horas, la diálisis no puede posponerse y, por lo tanto, el paciente debe ser hospitalizado y la diálisis debe realizarse en una habitación adecuada para aislamiento y para la diálisis. En este caso y hasta que el resultado del hisopo esté disponible, el paciente debe considerarse sospechoso de SARS-CoV-2 y los profesionales de la salud deberán usar:

- I. máscara FFP2
- II. bata repelente al agua con manga larga
- III. protección para los ojos (visera / gafas adecuadas)
- IV. guantes.

Si el resultado de la PCR es positivo, el paciente continúa aislado y la enfermería y personal sanitario en contacto deben usar:



I. Abrigo desechable a prueba de agua

II. Gafas / visera

III. Máscara FFP2

IV. cubrezapatos

V. guantes dobles

En caso de insuficiencia respiratoria, con fiebre y / o manifestaciones infecciosas de las vías respiratorias, el paciente permanecerá ingresado. Los pacientes en tratamiento de diálisis peritoneal deben tratarse en casa en la medida de lo posible.

## **ANEXO 5. PROTOCOLO DE SALIDA DE LA SALA DE AISLAMIENTO DE HEMODIÁLISIS PARA PACIENTES COVID-19**

- 1. Se retirará el aislamiento si la PCR es negativa.**
- 2. Se retirará el aislamiento si la PCR es positiva y:**
  - a. Si la clínica fue banal: A los 20 días del diagnóstico. No se considera infectivo.
  - b. Clínica de neumonía: 20 días después del fin de los síntomas o el alta, se considera no infectivo.
- 3. Ante un PCR positivo se hará también inmunoglobulinas:**

Para considerar a una persona inmunizada debe tener IgG positiva, independientemente de la IgM que se considera no diagnóstico. Con una IgG positiva esta inmunizado y has pasado la enfermedad. No se conoce cómo evoluciona la IgG en el paciente renal por estar inmunodeprimido, por lo que estas no serán definitivas.

Un PCR positivo en las condiciones a y b con IgG se considera enfermedad pasada.

## **ANEXO 6. INFORMACION SOBRE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS (3-21)**

Como sabes estamos en estos días sufriendo una epidemia por Coronavirus.

En esta Unidad de Diálisis habéis notado que desde hace dos semanas hemos puesto en marcha nuestro protocolo de enfermedades infecciosas. En los casos de gripe hacemos lo mismo. Este protocolo consiste en mantener la mascarilla durante todo el tiempo que estemos en la sala, todos sin excepción y lavado de manos frecuente.

El motivo es impedir si es posible que, si cualquiera de nosotros fuera infectado fuera de la unidad, contagie al resto. Tanto personal sanitario como pacientes en diálisis, tenemos un contacto estrecho y podría ser fácil la transmisión.

Por todo ello os pedimos:

- En la sala permaneced con mascarilla y haced desinfección de manos al entrar y salir, como mínimo.
- Sería interesante en la ambulancia permaneced con mascarilla, al estar junto con otros pacientes hospitalarios en un lugar pequeño.
- Si tenéis algún familiar o conocido con la enfermedad nos lo notifiquéis
- Si tenéis fiebre o síntomas similares a la gripe, o falta de aire nos lo notifiquéis.
- Si tenéis alguna pregunta o síntoma llamar al teléfono 900 101 112 habilitado para este asunto

GRACIAS